

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Cirugía**



**SEGUIMIENTO DEL AGUA EXTRAVASCULAR  
PULMONAR EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA  
CARDÍACA CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA**

**TESIS DOCTORAL**

**Mario Iglesias de la Vega**

**Madrid, 2007**



El trabajo presentado en esta Tesis Doctoral ha sido realizado en la Unidad de Reanimación Postquirúrgica Cardiorácica del Hospital Universitario “La Paz”, bajo la dirección los Profesores Dr. Abelardo García de Lorenzo y Dr. Jose Antonio Rodríguez Montes y tutorizada por el Dr. Luis Suárez Gonzalo. Esta tesis ha sido realizada sin ningún tipo de financiación ni interés comercial.

*A mi mujer M<sup>a</sup> Soledad, a mi hija Ainhoa, a mis padres Abel y Pilar y a mis hermanas Verónica y Lorena, por el cariño y el apoyo que siempre me han dado.*

## ***AGRADECIMIENTOS.***

**Gracias:**

Al Profesor Abelardo García de Lorenzo y Mateos por permitirme trabajar todos estos años con él y darme la oportunidad de realizar esta Tesis. Por su paciencia, consejos y apoyo.

Al Profesor Jose Antonio Rodríguez Montes por su inestimable ayuda, consejos y tiempo dedicado para la correcta realización de esta Tesis Doctoral.

Al Dr Luis Suárez Gonzalo, por su amistad y ayuda inestimable. Porque siempre me ha animado y proporcionado todos los medios disponibles a su alcance. Por haber puesto tanto empeño y entusiasmo para que esta Tesis salga adelante. También muchas gracias por los que no pudiste conseguir por ser materialmente imposible, porque la intención es la que cuenta.

A Doña Rosario Madero por su gran ayuda. Siempre con ganas de trabajar y dispuesta a cualquier consulta, encontrando siempre una aplicación estadística. Sin ella esta Tesis no sería lo que ha llegado a ser.

A Gregorio, por haber soportado mis continuas preguntas y encima resolverlas. Por haberme dejado tiempo en las guardias para que pudiera avanzar lo máximo posible con este trabajo.

A Begoña y Mónica, por vuestro apoyo y consejos.

A Javier y Jose María, por haberme dado otros puntos de vista a esta Memoria y, sobre todo, por aportar soluciones incluso estando de vacaciones.

A Dr. Moreno por su inestimable ayuda y su ofrecimiento desde el principio para hacer todo lo que estuviera en su mano, sin él no hubiera podido llevar adelante este proyecto.

## ***ÍNDICE***

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>IV</b>
1.1. EDEMA AGUDO DE PULMÓN. ....	5
1.1.1. SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO.....	7
1.2. MONITORIZACIÓN DEL AGUA EXTRAVASCULAR PULMONAR (AEVP)..	11
1.2.1. IMPORTANCIA FISIOPATOLÓGICA DEL AEVP.....	14
1.2.2. RELACIÓN DEL VOLUMEN DE SANGRE INTRATORÁCICO (VSIT) CON EL AEVP: 15	
1.3. TERMODILUCION VOLUMETRICA SIMPLE.....	16
1.3.1. MÉTODO DE OBTENCIÓN DEL AGUA EXTRAVASCULAR PULMONAR .....	17
1.3.1.1. DETERMINACIÓN PRINCIPAL DEL GASTO CARDÍACO. ....	17
1.3.1.2. CÁLCULO PRINCIPAL DEL VOLUMEN.....	18
1.3.1.3. PARÁMETROS OBTENIDOS DE LA TERMODILUCIÓN ARTERIAL .....	20
1.3.1.3.1. GASTO CARDÍACO ARTERIAL. ....	21
1.3.1.3.2. VOLUMEN SANGUÍNEO INTRATORÁCICO.....	22
1.3.1.3.3. AGUA EXTRAVASCULAR PULMONAR.....	24
1.4. JUSTIFICACIÓN.....	26
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>32</b>
<b>3. PACIENTES Y MÉTODOS .....</b>	<b>34</b>
3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	35
3.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	35
3.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	36
3.1.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN. ....	36
3.1.4. ANÁLISIS PREVISTOS DE RETIRADAS Y ABANDONOS .....	36
3.1.5. TRATAMIENTO DE LAS PÉRDIDAS PREINCLUSIÓN .....	37
3.1.6. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES ELIMINADOS .....	37
3.2. ASPECTOS ÉTICOS .....	37
3.3. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	38
3.3.1. PREOPERATORIO .....	38
3.3.2. INTRAOPERATORIO .....	39
3.3.3. POSTOPERATORIO.....	41
3.4. TIPO DE ESTUDIO.....	42
3.5. LUGAR DEL ESTUDIO.....	46
3.6. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	47
3.6.1. VARIABLES PRINCIPALES DE VALORACIÓN.....	47
3.6.2. VARIABLES SECUNDARIAS.....	48



3.6.3.	PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS.....	48
3.6.3.1.	SANGRE PERIFÉRICA.....	48
3.6.3.2.	GASOMETRÍAS.....	49
3.7.	MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....	49
3.7.1.	PROCESAMIENTO DE LOS DATOS.....	49
3.7.2.	TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	49
3.7.3.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y HOMOGENEIDAD DE GRUPOS.....	50
3.7.4.	TABLAS DE CONTINGENCIA.....	51
3.7.5.	PRUEBAS PARAMÉTRICAS.....	51
3.7.5.1.	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN LINEAL DE PEARSON (R).....	51
3.7.5.2.	ANÁLISIS DE LA VARIANZA.....	51
3.7.6.	PRUEBAS NO PARAMÉTRICAS.....	52
3.7.6.1.	“H” DE KRUSKAL-WALLIS.....	52
3.7.6.2.	“U” DE MANN-WHITNEY.....	53
3.8.	CURVAS “RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC” (ROC).....	53
3.8.1.	REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	55
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>56</b>
4.1.	DATOS DEMOGRÁFICOS.....	57
4.2.	AGUA EXTRAVASCULAR PULMONAR Y COMPLICACIONES RESPIRATORIAS.....	60
4.3.	AGUA EXTRAVASCULAR PULMONAR ELEVADO.....	65
4.3.1.	PUNTO DE CORTE PARA SU DIAGNÓSTICO.....	65
4.3.2.	AEVP MAYOR DE 7 ml/kg Y COMPLICACIONES RESPIRATORIAS.....	68
4.3.3.	AEVP ELEVADO Y SUPERVIVENCIA.....	68
4.3.4.	AEVP ELEVADO, ESTANCIA EN URCT Y DURACION DE LA VENTILACION MECANICA.....	71
4.4.	MEDIDAS PARA DISMINUIR EL AEVP.....	72
4.5.	ESTUDIO DE LOS POSIBLES GRUPOS CON UN AEVP BASAL ELEVADO..	80
4.6.	AGUA EXTRAVASCULAR PULMONAR Y TIPO DE CIRUGÍA.....	82
4.7.	RELACION DEL AEVP CON PROTEÍNAS PLASMÁTICAS, OSMOLARIDAD, TAM, PO2/FIO2, TIEMPO DE CEC Y TIEMPO DE ISQUEMIA.....	87
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>92</b>
5.1.	AEVP Y COMP RESP.....	93
5.2.	MORTALIDAD.....	96

5.3.	AEVP, ESTANCIA EN LA URCT Y DURACIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA.....	101
5.4.	CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA Y DAÑO PULMONAR.....	102
5.5.	GRUPO DE PACIENTES CON AEVP ELEVADO .....	106
5.6.	TIEMPO DE CEC, OSMOLARIDAD Y BALANCE DE LÍQUIDOS.....	111
5.7.	POSIBLES TRATAMIENTOS DEL AEP .....	113
5.8.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	117
<b>6.</b>	<b>RESUMEN .....</b>	<b>120</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>123</b>
<b>8.</b>	<b>ARTÍCULOS PUBLICADOS .....</b>	<b>125</b>
8.1.	COMUNICACIONES ORALES A CONGRESOS OBTENIDOS COMO RESULTADO DE LA REALIZACIÓN DE ESTA MEMORIA. ....	126
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>127</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Ilustración de la fisiopatología del edema pulmonar. ....	6
<b>Figura 2.</b>	Descripción esquemática de una curva de termodilución y características temporales de interés.....	19
<b>Figura 3.</b>	Descripción esquemática de las cámaras de mezcla en el sistema cardiopulmonar. ....	20
<b>Figura 4.</b>	Análisis de regresión entre el índice de volumen diastólico global (VTFDI) y el índice de volumen sanguíneo intratorácico (VSITI) en pacientes de cuidados intensivos. ....	24
<b>Figura 5.</b>	Gráfica de Bland-Altman para el AEVPI medido por termodilución simple (EVLW <sub>ST</sub> ) y por gravimetría postmortem (EVLW <sub>G</sub> ). ....	25

<b>Figura 6.</b>	Relación entre el AEVP medido por termodilución con verde indocianina ( <i>EVLW thermo-dye</i> ) y termodilución simple ( <i>EVLW thermo</i> ) en humanos.....	26
<b>Figura 7.</b>	Clasificación de los diseños según diversas características básicas.....	43
<b>Figura 8.</b>	Distribución de antecedentes respiratorios en pacientes sin complicaciones respiratorias. ....	62
<b>Figura 9.</b>	Distribución de antecedentes respiratorios en pacientes que presentaron complicaciones respiratorias más tarde.....	62
<b>Figura 10.</b>	Proporción de pacientes con complicaciones respiratorias según los antecedentes respiratorios .....	62
<b>Figura 11.</b>	Evolución gráfica del AEVP del grupo con complicaciones respiratorias (CR) y sin éstas (NCR). ....	64
<b>Figura 12.</b>	Evolución según gráficas de “cajas y bigotes” del AEVP del grupo con complicaciones respiratorias (CR) y sin éstas (NCR).....	64
<b>Figura 13.</b>	Representación en gráficos tipo “cajas y bigotes” de la duración de la ventilación mecánica del grupo con complicaciones respiratorias (CR) y sin éstas (NCR) .....	64
<b>Figura 14.</b>	Representación en gráficos tipo “cajas y bigotes” de la estancia en la URCT del grupo con complicaciones respiratorias (CR) y sin éstas (NCR) .....	64
<b>Figura 15.</b>	Proporción de supervivientes en el grupo con complicaciones respiratorias (CR) y sin éstas (NCR).....	65
<b>Figura 16.</b>	Curvas “Receiver Operating Characteristic” del AEVP en el momento 1 y 4 para la variable “complicaciones respiratorias”.....	66
<b>Figura 17.</b>	Evolución gráfica del AEVP durante todo el estudio en supervivientes y éxitus .....	70

<b>Figura 18.</b>	Representación en gráficos de “cajas y bigotes” de los días de estancia en la URCT en dos grupos con un punto de corte en el AEVP de 7ml/kg .....	71
<b>Figura 19.</b>	Representación en gráficos de “cajas y bigotes” de la duración de la ventilación mecánica en horas en dos grupos con un punto de corte en el AEVP de 7ml/kg. ....	72
<b>Figura 20.</b>	Representación gráfica de la evolución del AEVP durante todo el estudio de los pacientes según hayan recibido ultrafiltración durante la CEC (UF) y los que no (NUF) .....	73
<b>Figura 21.</b>	Representación gráfica de la evolución del AEVP durante todo el estudio de los pacientes según hayan recibido ultrafiltración durante la CEC (UF) y los que no (NUF) .....	74
<b>Figura 22.</b>	Evolución del AEVP en pacientes que no han recibido ultrafiltración (UF) durante la CEC según hayan tenido o no complicaciones respiratorias.....	75
<b>Figura 23.</b>	Evolución del AEVP en pacientes que han recibido ultrafiltración (UF) durante la CEC según hayan tenido o no complicaciones respiratorias.....	76
<b>Figura 24.</b>	Evolución del AEVP en pacientes que han tenido complicaciones respiratorias según hayan recibido o no ultrafiltración (UF) durante la CEC.....	77
<b>Figura 25.</b>	Evolución del AEVP en pacientes según hayan tenido o no ultrafiltración durante la CEC (UF) y según hayan presentado complicaciones respiratorias (CRES). ....	78
<b>Figura 26.</b>	AEVP basal y tipo de cirugía .....	82
<b>Figura 27.</b>	AEVP basal y cirugía mitral .....	82
<b>Figura 28.</b>	Proporción de complicaciones respiratorias (CR) en pacientes con antecedentes de tipo respiratorio.....	84
<b>Figura 29.</b>	Complicaciones respiratorias según el tipo de cirugía.....	85

<b>Figura 30.</b>	Complicaciones respiratorias en intervenidos de la válvula mitral.....	85
<b>Figura 31.</b>	Evolución del AEVP en pacientes según hayan sido intervenidos de la válvula mitral .....	86
<b>Figura 32.</b>	Evolución del AEVP según hayan tenido complicaciones respiratorias en pacientes sometidos a cirugía mitral .....	87

## ***ABREVIATURAS***

<b>AEVP</b>	Agua extravascular pulmonar
<b>AEVPI</b>	Agua extravascular pulmonar indexado
<b>APACHE</b>	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
<b>ARNm</b>	Ácido ribonucleico mensajero
<b>At</b>	Tiempo de aparición
<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiologists
<b>CAP</b>	Catéter Arterial Pulmonar
<b>CAM</b>	Concentración Alveolar Mínima
<b>CEC</b>	Circulación extracorpórea
<b>CR</b>	Grupo con complicaciones respiratorias
<b>CRF</b>	Capacidad Residual Funcional
<b>CVF</b>	Capacidad Vital Forzada
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>DSt</b>	Tiempo exponencial de declive
<b>FE</b>	Fracción de eyección
<b>FEM</b>	Flujo Espiratorio Máximo
<b>FiO2</b>	Fracción inspirada de oxígeno
<b>GC</b>	Gasto cardíaco
<b>GCC</b>	Gasto cardíaco continuo
<b>IC</b>	Índice cardíaco
<b>IFC</b>	Índice de función cardíaca
<b>IL</b>	Interleukinas
<b>IPP</b>	Índice de Permeabilidad Pulmonar
<b>iv</b>	Administración intravenosa o endovenosa

<b>LPA</b>	Lesión pulmonar aguda
<b>MTt</b>	Tiempo medio de tránsito
<b>NCR</b>	Grupo sin complicaciones respiratorias
<b>NS</b>	Estadísticamente no significativo
<b>PAI</b>	Presión arterial invasiva
<b>PAP</b>	Presión arterial pulmonar
<b>PEEP</b>	Positive end-expiratory pressure
<b>SAPS</b>	Simplified Acute Physiology Score
<b>SDMO</b>	Síndrome de disfunción multiorgánica
<b>SDRA</b>	Síndrome de distrés respiratorio agudo
<b>SRIS</b>	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
<b>tDexp</b>	Tiempo de declive exponencial
<b>Ti</b>	Temperatura de la solución inyectada
<b>tMT</b>	Tiempo medio de tránsito
<b>TNF</b>	Factor de necrosis tumoral
<b>Ts</b>	Temperatura sanguínea
<b>UCI</b>	Unidad de Cuidados Críticos
<b>URCT</b>	Unidad de Reanimación Cardiorácica
<b>VEVT</b>	Volumen extravascular termal
<b>VGFD</b>	Volumen Global al Final de la Diástole
<b>Vi</b>	Volumen inyectado
<b>VPTT</b>	Volumen Pulmonar Termal Total
<b>VS</b>	Volumen Sistólico
<b>VSIT</b>	Volumen sanguíneo intratorácico



<b>VSITI</b>	Volumen sanguíneo intratorácico indexado
<b>VTFD</b>	Volumen Total al Final de la Diástole
<b>VTFDI</b>	Volumen Total al Final de la Diástole Indexado
<b>VTIT</b>	Volumen termal intratorácico

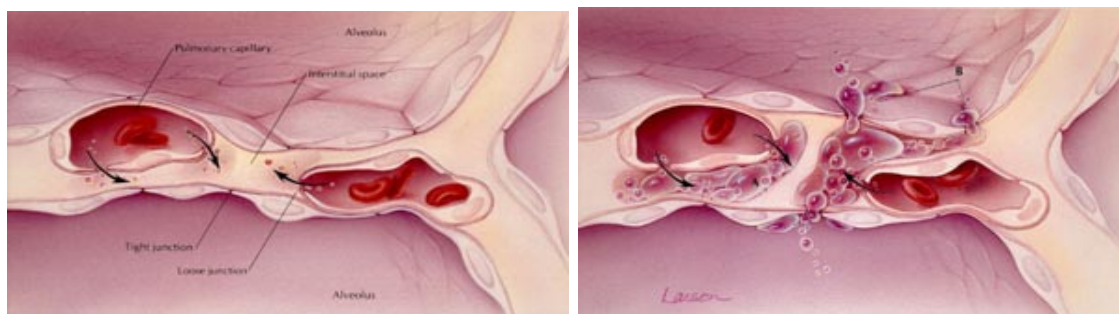
## ***1. INTRODUCCIÓN***

### **1.1. EDEMA AGUDO DE PULMÓN.**

El edema agudo de pulmón (EAP) se define como la acumulación anormal y rápida de líquido en los componentes extravasculares del pulmón, que incluye tanto el intersticio pulmonar (fase intersticial del edema) como los espacios alveolares (edema alveolar). Esta es una causa importante de fallo respiratorio agudo, siendo una complicación seria en pacientes con infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca izquierda crónica<sup>(1)</sup>.

El líquido se filtra primero al espacio intersticial perivascular y peribronquial y luego, de manera gradual, hacia los alvéolos y bronquios. Dicho paso de fluido desemboca en una reducción de la distensibilidad pulmonar con obstrucción aérea y en un desequilibrio en el intercambio gaseoso. El desarrollo de edema en pulmones dañados se debe a varios factores que actúan según la conocida ecuación de Starling<sup>(2)</sup>, que postula que el flujo de líquido a través del capilar es dependiente del balance entre las presiones hidrostáticas y oncóticas a ambos lados de la membrana semipermeable (el endotelio) y que puede ser modulado según el grado en que dicho endotelio es permeable a las proteínas plasmáticas. El más importante de todos estos factores es la alteración del coeficiente de filtración debido a un trastorno de la membrana alveolocapilar<sup>(3)</sup>, causado primariamente, bien por una lesión directa (neumonía, aspiración, etc.), bien por una indirecta (sepsis, shock, pancreatitis,...), aunque también puede encontrarse aumentado a causa del soporte ventilatorio mecánico, produciéndose lo que se conoce como "lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica"<sup>(4-6)</sup>. En este último apartado se incluyen la producción de daño por el empleo de fracciones de oxígeno inspirado (FiO<sub>2</sub>) elevadas, presión excesiva en la vía aérea (barotrauma), sobredistensión pulmonar (volutrauma), bajo volumen minuto (atelectrauma) y el daño producido por otros parámetros ventilatorios<sup>(7)</sup>.

El otro determinante mayor del desarrollo del edema pulmonar es el estatus hemodinámico de la circulación pulmonar, incluyendo flujo (gasto cardíaco) y presiones, las cuales influyen en el flujo transmembrana e incrementan el paso de líquido desde el capilar hacia el alveolo bajo el mismo coeficiente de filtración<sup>(8)</sup>. Ambos factores, gasto cardíaco (GC) y presión arterial pulmonar (PAP), pueden cambiar de manera importante en el paciente con lesión pulmonar aguda (LPA) durante la ventilación mecánica debido a múltiples factores. Es sabido que las modificaciones en la pauta de ventilación que afecten a la presión alveolar principal (volumen, PEEP, relación I:E invertida, etc.) afectarán al GC<sup>(9)</sup>, mientras que las variaciones en la concentración de oxígeno tendrán una influencia decisiva en la presión arterial pulmonar, debido a un mecanismo de vasoconstricción refleja en respuesta a la hipoxia alveolar. Por otra parte, todos los inotrópicos y fármacos vasoactivos comúnmente administrados a este tipo de pacientes (dopamina, dobutamina, noradrenalina,...) provocan diferentes efectos en estos dos parámetros<sup>(10)</sup>, con el consiguiente efecto en el equilibrio hídrico pulmonar.



**Figura 1.** Ilustración de la fisiopatología del edema pulmonar.

La presencia del edema pulmonar puede detectarse en el examen físico por la aparición de crepitantes en la auscultación pulmonar, en la radiografía de tórax (por la presencia de opacidades pulmonares bilaterales, líneas B de Kerley, redistribución vascular, etc), o mediante una gasometría arterial alterada acompañada de una clínica acorde. A pesar del conocimiento de la fisiopatología desde los comienzos de la Medicina, hasta hace poco ha sido, sin

embargo, difícil el cuantificar la extensión o el inicio de esta basándose en la radiografía de tórax o con otros métodos de medición no invasivos<sup>(11)</sup>, ya que los métodos anteriores son indicadores poco sensibles y poco específicos del contenido de agua pulmonar<sup>(12;13)</sup>. Así, se ha podido comprobar que el fallo en el intercambio de gases, la distensibilidad pulmonar reducida y las consolidaciones encontradas en la radiografía pulmonar son, por sí mismas o en conjunto, pobres indicadores de la cantidad y curso del edema pulmonar independientemente de su etiología<sup>(14;15)</sup>. La medida directa del daño vascular y del edema pulmonar facilitaría la creación de estudios clínicos terapéuticos para evaluar la efectividad de nuevos fármacos y nuevas terapias en modelos animales de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y en humanos<sup>(16)</sup>.

Hoy en día existe un debate respecto a la relativa importancia de cada variable en la generación o perpetuación del edema de pulmón<sup>(10)</sup>. Esta controversia es clínicamente importante, ya que hay continuos datos que relacionan el pronóstico del SDRA con la cantidad de agua extravascular pulmonar (AEVP) y su variación a lo largo del tiempo<sup>(17)</sup>, intentando encontrar medidas terapéuticas que reduzcan su cantidad<sup>(18)</sup> y así puedan mejorar la morbilidad de estos pacientes.

### **1.1.1. SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO**

El síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA) es un término descriptivo que se aplica a numerosas lesiones pulmonares infiltrantes agudas y difusas de diversas causas. Consiste en una alteración aguda e intensa de la estructura y función pulmonar secundaria a un daño inflamatorio que ocasiona edema pulmonar difuso por una afectación de la membrana alveolocapilar con disrupción de la barrera endotelial, pudiendo llegar a producirse edema pulmonar de tipo no cardiogénico<sup>(19)</sup>. Sus características clínicas incluyen un

deterioro de la oxigenación, la disminución de la distensibilidad pulmonar y de la capacidad pulmonar residual y la aparición de infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax, las cuales aparecen horas o días después del daño pulmonar directo o de una agresión sistémica. El tratamiento de la insuficiencia respiratoria que ocasiona requiere normalmente asistencia mediante ventilación mecánica. Los avances en el conocimiento de su fisiopatología han causado cambios sustanciales en los métodos tradicionales de ventilación artificial, permitiendo desarrollar novedosos modos ventilatorios y tratamientos.

Desde su primera descripción por Ashbaugh y Petty<sup>(20)</sup>, en 1967, el SDRA ha recibido más atención que ninguna otra entidad aislada dentro de los cuidados intensivos. Durante los últimos 30 años se han producido notables avances en el conocimiento de su epidemiología y su fisiopatología aunque sigue siendo una condición devastadora y su tratamiento continúa siendo básicamente de soporte<sup>(21)</sup>. Estos autores propusieron como criterios para su diagnóstico los siguientes signos y síntomas: la presencia de disnea intensa, taquipnea, cianosis refractaria a la oxigenoterapia, pérdida de la compliancia pulmonar y la presencia de un infiltrado alveolar difuso en la radiografía de tórax, llamándolo "síndrome de distrés respiratorio del adulto" por su estrecha semejanza con el distrés respiratorio en los niños. En 1994 se publicaron los resultados de una reunión de expertos de la Sociedad Torácica Americana y la Sociedad Europea de Medicina Intensiva que tuvo como objetivo desarrollar una definición uniforme del SDRA. En esta Conferencia de Consenso los investigadores estuvieron de acuerdo en que el SDRA es la forma más grave de daño pulmonar agudo y recomendaron que el síndrome fuera llamado "Síndrome de distrés respiratorio agudo" en vez de "Síndrome de distrés respiratorio del adulto" <sup>(19)</sup>.

Desde entonces, se han establecido criterios para el diagnóstico del SDRA y de la lesión pulmonar aguda (LPA), que es una forma más leve: 1) Inicio agudo, 2) Presencia de un infiltrado bilateral en una radiografía de tórax,

3) una presión en cuña de la arteria pulmonar  $\leq 18$  mmHg o ausencia de evidencias clínicas de hipertensión en la aurícula izquierda y 4) un punto de corte de la relación  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300$  (independientemente de la existencia o no de presión positiva al final de la espiración (PEEP)) para la lesión pulmonar aguda (LPA) y uno  $\leq 200$  para el SDRA, siendo esta la única diferencia entre ellos.

Esta nueva definición tiene 2 logros significativos: Reconoce que la gravedad del daño pulmonar varía<sup>(20)</sup> y permite su fácil aplicación en el marco clínico<sup>(19)</sup>; pero a su vez tiene algunos aspectos problemáticos<sup>(22;23)</sup>:

- Las opacidades radiológicas necesitan ser bilaterales, aunque sus características no están bien definidas<sup>(24)</sup> y pueden ser confundidas incluso entre expertos.
- La presencia de una presión en cuña del capilar pulmonar  $> 18$  mmHg excluye el diagnóstico de LPA y del SDRA pero los pacientes que presentan este tipo de patologías pueden tener una sobrecarga de volumen o una insuficiencia cardíaca con aumento de la presión en la aurícula izquierda. Los dos problemas pueden coexistir pero la definición actual no tiene en cuenta esta superposición (al tratar de excluir a los pacientes con edema pulmonar primariamente cardiogénico).
- Finalmente la actual definición clínica no especifica la enfermedad subyacente ni explica el mecanismo por el cual es lesionado el pulmón, hecho importante teniendo en cuenta que la mortalidad varía dependiendo de la etiología.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) con disfunción pulmonar tras circulación extracorpórea (CEC) fue descrito hace 45 años<sup>(25)</sup>, y aún continúa siendo motivo de numerosos estudios para esclarecer su etiopatogenia y buscar un tratamiento adecuado de ésta, siendo su expresión

más grave el SDRA. Si bien parece que la incidencia del SDRA oscila entre el 0,5 y el 1,3% según diversas publicaciones, existen varios grados de lesión pulmonar aguda que podría llegar a aparecer hasta en el 12% de los intervenidos bajo circulación extracorpórea<sup>(26-28)</sup> y, aunque la mayoría de estos casos presentan una clínica leve y transitoria, el SDRA se ha asociado a un síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) hasta en un 70% presentando una elevada mortalidad en estos pacientes<sup>(29)</sup>. El término SRIS se refiere a un proceso inflamatorio generalizado que puede surgir en presencia o ausencia de infección. En pacientes sometidos a cirugía ha existido cierta polémica respecto al uso de este término y definición<sup>(30)</sup>, dado que casi todos los enfermos presentan en cierto grado los criterios para el diagnóstico de SRIS en el postoperatorio. Sin embargo, está claro que la mayoría de ellos no llegan a tener una disfunción orgánica de importancia clínica, teniendo las complicaciones mediadas por el SRIS mayor trascendencia que el síndrome en sí.

En cirugía cardíaca, el SRIS se debe fundamentalmente a cuatro causas<sup>(31;32)</sup>: 1) Contacto de los componentes sanguíneos con la superficie artificial de la máquina de circulación extracorpórea (CEC), 2) daño por isquemia-reperfusión, 3) endotoxemia y 4) trauma quirúrgico.

Aunque las complicaciones pulmonares fueron atribuidas en un primer momento a un mecanismo cardiogénico o infeccioso, actualmente se sabe que el factor condicionante de mayor peso es la respuesta inflamatoria sistémica que se desencadena por el paso de la sangre por el circuito de circulación extracorpórea (CEC), activándose los leucocitos, plaquetas y la cascada del complemento. Este nuevo concepto ha abierto nuevas vías terapéuticas basadas en fármacos antiinflamatorios<sup>(33)</sup>, en disminuir la activación de las plaquetas al entrar en contacto con la superficie artificial<sup>(34)</sup>, e incluso en



realizar operaciones con circulación extracorpórea en condiciones de normotermia<sup>(35)</sup>. Lamentablemente no ha aparecido ningún estudio que haya demostrado beneficio claro ni mediante el tratamiento con corticoides<sup>(33;36;37)</sup> ni tampoco en la CEC con normotermia<sup>(38)</sup>, pudiéndose deber probablemente estos resultados negativos a un tamaño muestral demasiado pequeño. Sin embargo, en los estudios con tubos revestidos de heparina se ha visto una disminución en la activación del complemento; en concreto, Redmon y col.<sup>(39)</sup> observaron que el uso de este tipo de material se asociaba a una mejoría de la función pulmonar al estudiar la presión parcial de oxígeno, la distensibilidad pulmonar y la resistencia vascular pulmonar en cerdos intervenidos con CEC bajo hipotermia, resultados que han sido semejantes en estudios posteriores con distintos tipos de pacientes<sup>(40;41)</sup>.

## 1.2. MONITORIZACIÓN DEL AGUA EXTRAVASCULAR PULMONAR (AEVP).

Para lograr cuantificar el grado de edema pulmonar de otra manera que no sea mediante la radiografía de tórax se han desarrollado varios métodos. El primero y hasta ahora considerado el “patrón de oro” ha sido la **gravimetría**<sup>(42)</sup>. La gravimetría es un método analítico cuantitativo, es decir, que determina la *cantidad* de sustancia, midiendo el peso de la misma (por acción de la gravedad). Para entenderlo de una manera práctica diremos que ésta consiste básicamente en la comparación del peso del pulmón en húmedo y en seco teniendo en cuenta el hematocrito del pulmón en el momento de la medida para la determinación del agua intra y extravascular, pero, como es obvio, este método no es práctico para la aplicación clínica diaria en humanos<sup>(43)</sup>. Más tarde, se desarrolló un método relativamente poco invasivo a la hora de medir el AEVP a pie de cama, que consistía en obtener una estimación del *volumen extravascular termal* (VEVT) con la ayuda de la **técnica**

**del doble indicador molecular transpulmonar**, usando un tinte y una solución fría de dextrosa e inyectando ambos en bolo a través de un catéter venoso central para detectar posteriormente las dos curvas de dilución respectivas con un catéter situado en la aorta abdominal. El tinte permanece en el espacio intravascular, mientras que el suero se diluye entre los tejidos pulmonares dependiendo del estado de hidratación del paciente, obteniendo así una distribución "termal" del volumen que refleja de una manera bastante grosera el AEVP. La técnica (Edwards Laboratories) usaba un catéter introducido en la aorta abdominal por la arteria femoral que extraía sangre a un flujo constante para la determinación *ex vivo* de la densidad del tinte mediante un densitómetro, mientras que la señal termal se detecta intravascularmente, comparándose simultáneamente ambas señales (la termal y la del tinte) mediante un ordenador. La diferencia en el tiempo medio de tránsito (TMT) multiplicada por el gasto cardíaco nos da el VEVT en el tórax, reflejo del AEVP. Usando la técnica del densitómetro, Mihm y cols.<sup>(44)</sup> demostraron que el AEVP (VEVT) sobrestimaba la medida gravimétrica en el examen postmortem, técnica considerada el "patrón de oro", como se comentó anteriormente, en perros y en humanos donantes de órganos, sin reparar en las posibles causas del edema; es decir, aumento en la presión hidrostática o aumento en la permeabilidad vascular<sup>(45;46)</sup>. Sin embargo, a pesar de los datos anteriores, se concluyó que había una buena correlación entre ambos métodos sobre un amplio rango de volúmenes<sup>(44-46)</sup>, de hecho la terapia guiada a través del AEVP en vez de la presión de oclusión pulmonar en pacientes críticos con lesión pulmonar aguda (LPA) y edema disminuyó la tasa de morbilidad y la duración de la ventilación mecánica<sup>(47)</sup>.

Este método no llegó a ganar mucha popularidad, probablemente por resultar muy laborioso para utilizar, así que volvió a revivir en los 90 gracias a una empresa alemana que empleó un dispositivo similar (el monitor COLD, de Pulsion Medical Systems), usando un catéter de fibra óptica con un termistor (un tipo de resistencia usada para medir cambios de temperatura) de 4 French, que se introducía de igual manera en la aorta abdominal a través de la arteria

femoral. Esta técnica es capaz de detectar intravascularmente el tinte y la señal térmica después de su inyección por un catéter central. La dilución térmica con verde de indocianina como tinte es la más utilizada habitualmente, en la que un indicador frío (suero fisiológico) libremente difusible a través de la membrana capilar y un indicador con tendencia a permanecer en el plasma (verde de indocianina) se inyectan simultáneamente. Así, el suero fisiológico se distribuye por los espacios intra y extravascular mientras que el verde de indocianina permanece en el intravascular al quedar unido a las proteínas del plasma. El volumen que se obtiene al multiplicar el tiempo medio de tránsito del *tinte* por el gasto cardíaco (GC) equivale al volumen de sangre intratorácico (VSIT), mientras que el tiempo medio de tránsito de la *señal térmica* multiplicado por el GC muestra el volumen termal intratorácico (VTIT). De este modo se puede obtener el AEVP simplemente restando el volumen abarcado por el suero frío con el ocupado por el tinte verde<sup>(48)</sup>. Este procedimiento ha sido ya ampliamente validado en experimentos animales mediante técnicas de gravimetría<sup>(49;50)</sup> y en humanos mediante radionucleótidos<sup>(51)</sup>. Lewis y col.<sup>(52)</sup> propusieron que el agua extravascular pulmonar podría ser medida de una manera poco invasiva, mediante este monitor y la **técnica de dilución térmica con dos indicadores** o **“termodilución con verde de indocianina”**, permitiendo calcular no sólo el AEVP, sino también el VSIT y el GC, sin el uso de un catéter de arteria pulmonar.

Sin embargo, esta técnica continúa siendo algo engorrosa, difícil de realizar por el tiempo que se emplea y cara, habiéndose resuelto posteriormente este problema gracias a la estimación del AEVP mediante una **termodilución transpulmonar única**<sup>(53;54)</sup> o **“termodilución simple”**, método que utiliza el monitor PiCCO® (de Pulsion®) y que ha demostrado tener una buena fiabilidad en la medida del AEVP según datos clínicos y estudios experimentales en animales<sup>(50;55)</sup>. Hace 20 años, Elings y Lewis<sup>(56)</sup> y

posteriormente Baudendistel y col.<sup>(57)</sup> propusieron el uso del indicador térmico único para la estimación del AEVP, necesitándose dos asunciones para la aplicación de la *termodilución simple*:

- 1) Que el volumen obtenido al multiplicar el tiempo de declive exponencial de la curva termal por el GC es el volumen pulmonar termal total (VPTT).
- 2) Que la razón entre el volumen global al final de la diástole (VGFD) y el volumen de sangre pulmonar es siempre 4:1<sup>(58)</sup>.

Más adelante pasaremos a explicar más detalladamente y con ilustraciones las estimaciones de este último método.

### **1.2.1. IMPORTANCIA FISIOPATOLÓGICA DEL AEVP**

La cantidad de agua en los pulmones se incrementa en la insuficiencia cardíaca, neumonía, sepsis, intoxicación, quemaduras, etc<sup>(59)</sup>. El AEVP puede incrementarse por un aumento en el transporte de fluidos hacia el intersticio causado por una subida de la presión de filtración intravascular (fallo del ventrículo izquierdo, sobrecarga de volumen) o por un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar en las situaciones mencionadas anteriormente.

El AEVP es el único parámetro calculable en la cabecera del enfermo mediante el cual puede evaluarse el estado pulmonar y sobre todo cuantificarse los daños en la permeabilidad pulmonar, especialmente cuando el edema pulmonar ha sido causado por un aumento en la permeabilidad vascular.

Clásicamente se han utilizado los siguientes valores para valorar el grado de edema pulmonar:

1. Gasometría arterial: Los gases en sangre y los índices de la función pulmonar que se asumen según el resultado de aquellos no son específicos del pulmón, ya que no dependen solamente del estado pulmonar sino también de la perfusión pulmonar y de la ventilación.

2. Radiografía de tórax: La radiografía de tórax muestra una medición de la densidad de todo el tórax; esa es la razón por la que depende del contenido de aire y sangre y del AEVP. Además, los músculos y capas de grasa influyen en la evaluación cuantitativa de la densidad en una radiografía de tórax, siendo además una medición que puede variar mucho dependiendo del observador<sup>(14;15;60-62)</sup>.

3. Distensibilidad: La distensibilidad pulmonar es un parámetro de la capa de superficie activa en los pulmones y, aunque puede variar con la cantidad de agua extravascular que tenga, no se correlaciona con el contenido de ésta<sup>(63)</sup>.

### **1.2.2. RELACIÓN DEL VOLUMEN DE SANGRE INTRATORÁCICO (VSIT) CON EL AEVP:**

En los últimos años muchos estudios han demostrado que el tratamiento de los pacientes críticos, basándose en las mediciones de volumen, tiene grandes ventajas comparado con el tratamiento guiado por las mediciones de presión<sup>(64-70)</sup>. Como es sabido, el control del nivel de AEVP parece reducir el número de días de ventilación mecánica y de estancia en las Unidades de

Cuidados Críticos<sup>(71)</sup>, quedando por aún determinar si también disminuye la posibilidad de que aparezcan complicaciones (neumonía, neumotórax, etc.).

Es por esto y por todo lo anteriormente citado por lo que creemos que se debe de monitorizar el AEVP en aquellos pacientes que requieren un cuidado hemodinámico intensivo. Dado que todos estos valores han sido introducidos en la práctica clínica diaria recientemente y están siendo objeto de numerosos estudios consideramos que debe de indagarse en la utilidad clínica del AEVP y así intentar mejorar la morbi/mortalidad de los pacientes con gran recambio de fluidos.

### 1.3. TERMODILUCION VOLUMETRICA SIMPLE

Hoy en día se monitoriza de manera rutinaria la presión arterial invasiva (PAI), presión arterial pulmonar (PAP) y el gasto cardíaco (GC) en el quirófano y en las Unidades de Reanimación Cardiotorácica (URCT). Hasta ahora, la técnica más habitual para medir el GC de manera continua ha sido la termodilución con un catéter de arteria pulmonar calorífico (CAP) (altamente invasivo) o catéter de Swanz-Ganz. Sin embargo, como hemos comentado anteriormente, para medir el AEVP de una manera que se pueda cuantificar poseemos únicamente de dos métodos a la cabecera del paciente: mediante la **dilución con doble indicador** (con el monitor COLD® de Pulsion Medical Systems) o a través de la **termodilución volumétrica simple** (con el monitor PiCCO®, de la misma empresa). El monitor usado para la realización de este trabajo es el segundo de ellos, por haber sido validado en numerosas situaciones clínicas<sup>(42;50;55;72;73)</sup> y por ser el más práctico y sencillo de usar, por lo que pasaremos a exponer a continuación las bases para el cálculo de las distintas variables.

### **1.3.1. MÉTODO DE OBTENCIÓN DEL AGUA EXTRAVASCULAR PULMONAR**

El PiCCO® es un aparato diseñado para medir continuamente el gasto cardíaco mediante la forma de la onda de pulso que además calcula el volumen de precarga cardíaca y el agua extravascular pulmonar mediante la termodilución simple, sin necesidad de usar un catéter de arteria pulmonar. El monitor calcula dicho CO mediante un análisis algorítmico de la curva de pulso arterial, calibrando dicha curva mediante la termodilución. Un bolus frío de solución salina normal o de dextrosa al 5% en agua se inyecta a través de un catéter emplazado en un catéter venoso central. Un catéter con un sensor de temperatura (termistor) se sitúa en la aorta abdominal tras ser introducido por una arteria femoral que registrará una curva de termodilución y servirá también como vía de acceso para monitorizar la presión arterial de manera invasiva. La termodilución arterial, además de calibrar el PiCCO®, ofrece el volumen total al final de la diástole (VTFD) lo que equivale al volumen de precarga cardíaca y a una estimación del volumen de sangre intratorácico (VSIT) y del agua extravascular pulmonar (AEVP).

#### **1.3.1.1. DETERMINACIÓN PRINCIPAL DEL GASTO CARDÍACO.**

El GC se determina principalmente mediante el método Stewart-Hamilton<sup>(74-76)</sup>. Para llevar a cabo la termodilución, un volumen conocido de solución salina o de dextrosa al 5% ligeramente fría (<24°C) se inyecta por vía intravenosa tan rápido como sea posible. La curva de temperatura descendente registrada depende del flujo y del volumen a través del que ha pasado el indicador frío. Como resultado, el monitor puede medir una curva de termodilución en el sistema arterial.

El GC se calcula por termodilución mediante la siguiente ecuación<sup>(54)</sup>:

$$\text{GC} = [(T_s - T_i) \cdot V_i \cdot K] / [\int \Delta T_s \cdot dt]$$

$T_s$ : Temperatura sanguínea antes de la inyección del bolus frío

$T_i$ : Temperatura de la solución inyectada

$V_i$ : Volumen inyectado

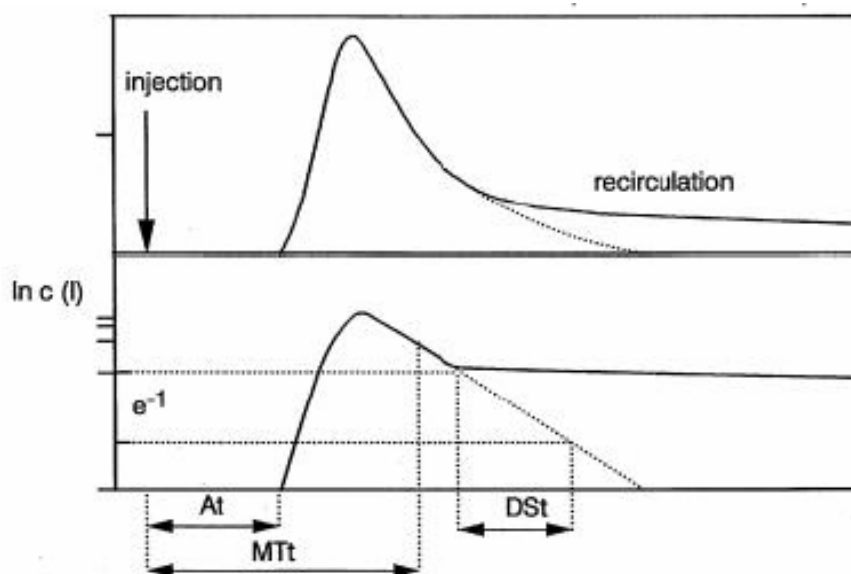
$\int \Delta T_s \cdot dt$ : Área bajo la curva de termodilución

$K$ : Constantes de corrección, hechas a partir de ponderaciones específicas y del calor específico de la sangre y del inyectable.

### **1.3.1.2. CÁLCULO PRINCIPAL DEL VOLUMEN**

Se pueden calcular volúmenes específicos multiplicando el GC por las variables características del tiempo de tránsito del indicador frío a partir de la curva de termodilución. Así, el monitor calcula el tiempo medio de tránsito (MTt) de la curva de termodilución y el tiempo exponencial de declive (DSt).





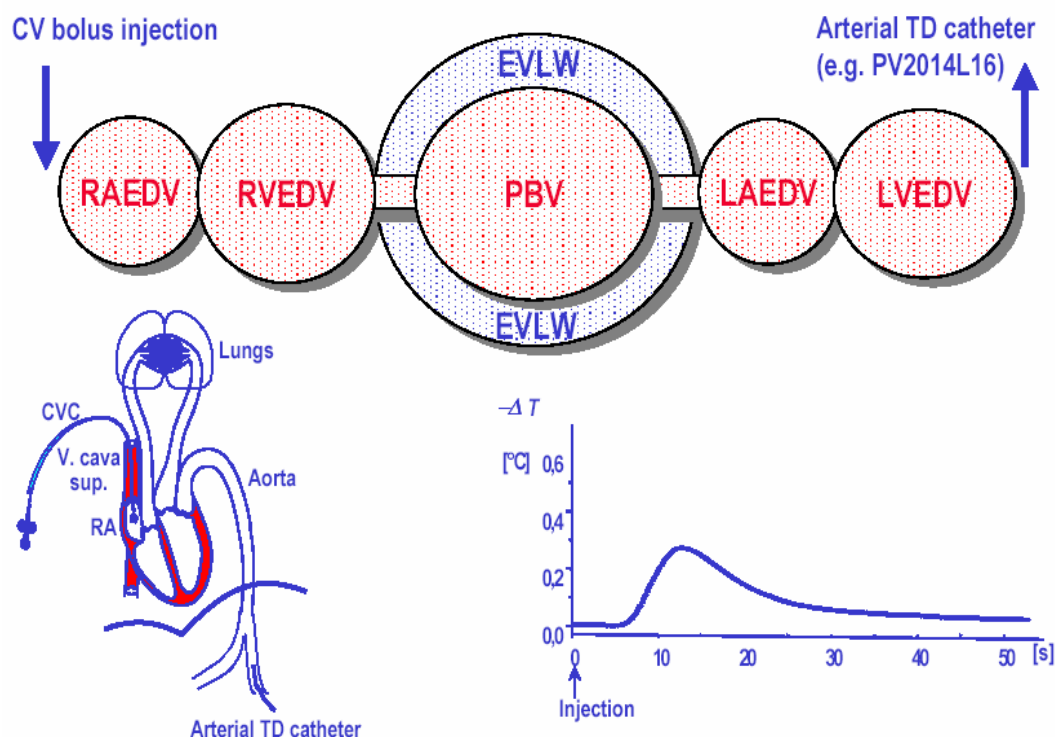
**Figura 2.** Descripción esquemática de una curva de termoluminiscencia y características temporales de interés. (*At*: tiempo de aparición, *MTt*: tiempo medio de tránsito, *DSt*: tiempo exponencial de decaimiento).

### **Volumen tMT:**

Del producto del GC y tMT se obtiene el volumen cubierto por el indicador frío, es decir el volumen total entre los sitios de inyección y detección. A este volumen se le llama Volumen Termal Intratorácico (VTIT).

### **Volumen tDE:**

El producto de GC y tDE muestra el mayor volumen de todas las cámaras por las que atraviesa el indicador frío.



**Figura 3.** Descripción esquemática de las cámaras de mezcla en el sistema cardiopulmonar.

### 1.3.1.3. PARÁMETROS OBTENIDOS DE LA TERMODILUCIÓN ARTERIAL

El PiCCO® puede derivar el siguiente espectro de parámetros con una inyección venosa central y el uso de un catéter de termodilución arterial, sin la necesidad de colocar un catéter arterial pulmonar<sup>(53;54)</sup>.

Parámetro	Parámetros absolutos		Parámetros "indexados"	
	Abrev.	Unidad	Abrev.	Unidad
Gasto cardíaco	GC	l/min	IC	l/min/m <sup>2</sup>
Índice de función cardíaca	IFC	l/min		
Volumen sang intratorácico	VSIT	ml	VSITI	ml/m <sup>2</sup>
Agua extravasc pulmonar	AEVP	ml	AEVPI	ml/kg

*Tabla 1. Parámetros obtenidos mediante termodilución simple y unidades de medida*

#### 1.3.1.3.1. GASTO CARDÍACO ARTERIAL.

El CG sirve como parámetro básico para calcular varios volúmenes sanguíneos y el AEVP. Si el contenido de agua en los pulmones se encuentra en un nivel normal, las curvas de termodilución arterial son de cuatro a cinco veces más largas que las detectadas en la arteria pulmonar. Si el contenido de agua pulmonar es mayor, las curvas se alargan correspondientemente. Como en la medición de la termodilución arterial se emplea más tiempo que en la termodilución arterial pulmonar, el gasto cardíaco arterial no depende tanto de la ventilación. Por consiguiente, el GC proporciona un valor medio representativo que supera el ciclo ventilatorio<sup>(77-81)</sup>.

### 1.3.1.3.2. VOLUMEN SANGUÍNEO INTRATORÁCICO.

Desde hace más de treinta años, la medición del volumen de sangre cardiopulmonar o, más exactamente, intratorácica, se ha realizado mediante una dilución con verde indocianina. El análisis de la curva de termodilución permite el cálculo de dos compartimentos importantes como se indicó anteriormente: el volumen de distribución del indicador (suero frío) llamado **volumen termal intratorácico** (VTIT) y el compartimento de mayor volumen que el indicador atraviesa desde el sitio de inyección (catéter central) hasta el de detección (aorta abdominal), que es el **volumen pulmonar termal** (VPT). El VTIT se determina directamente al multiplicar el GC por el tiempo medio de tránsito (tMT), que es el tiempo que tarda en ser detectado el 50% del suero frío inyectado:

$$[1] \quad VTIT = GC \times tMT$$

En 1951, Newman y col.<sup>(82)</sup> demostraron en distintas series de cámaras de mezcla de volumen con el mismo flujo, que el declive de la curva de dilución viene determinado por el compartimento de mayor volumen. Así, cuando se inyecta el suero frío a través del catéter central y se detecta en la aorta abdominal, el compartimento mayor, que es el VPT, se puede determinar mediante el producto del GC por el **tiempo de declive exponencial** de la curva de termodilución:

$$[2] \quad VTP = GC \times tDexp$$

El VTIT consiste en la suma del VPT y del volumen total al final de la diástole (VTFD), que es el máximo volumen que contienen las cuatro cavidades cardíacas durante el ciclo cardíaco.

$$[3] \quad \text{VTFD} = \text{VTIT} - \text{VPT}$$

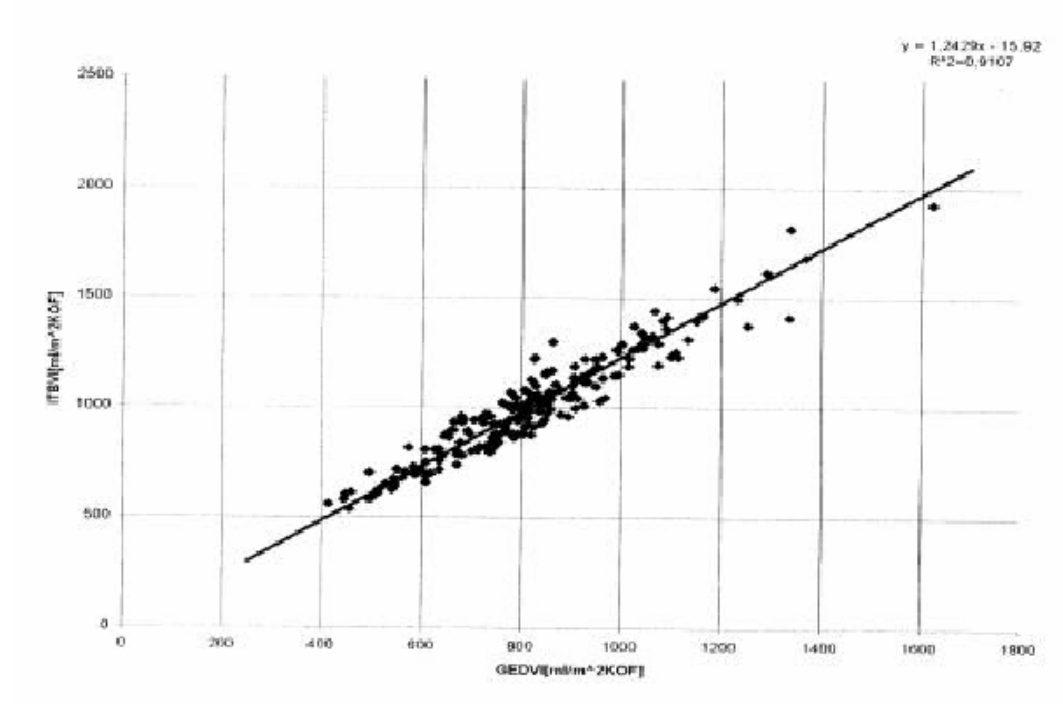
+ Estimación del VSIT con el método de termodilución simple:

El VTFD tiene una buena correlación con el VSIT en estudios experimentales con animales y con pacientes<sup>(53)</sup>. El **volumen de sangre intratorácica** (VSIT) es el volumen de las cuatro cavidades cardíacas más el volumen de la sangre de la circulación pulmonar, es decir el VTIT sin el AEVP. Este valor presenta una relación lineal con el VTFD y se puede calcular a partir de este valor<sup>(53;83-85)</sup>.

La relación lineal entre el VSIT y el VTFD se estableció en estudios que compararon la medida del AEVP mediante la termodilución simple con la termodilución con el doble indicador<sup>(55)</sup>. En este estudio, se midió el VSIT de manera directa mediante la técnica de dilución con verde indocianina. Con este método, el VTFD se midió con el indicador termal y el VSIT usando el tinte (verde indocianina). Como se comentó anteriormente, el verde indocianina se une a las proteínas plasmáticas y permanece en el espacio intravascular, y el volumen de distribución que refleja desde el punto de inyección hasta el de detección refleja el VSIT. De la misma manera, se observó que existía una relación lineal con el VTFD que se expresaba mediante la siguiente ecuación:

$$[4] \quad \text{VSIT} = a \times \text{VTFD} + b$$

observándose en humanos un coeficiente específico  $a=1,16$  y una constante específica  $b=86 \text{ ml/m}^2$ .



**Figura 4.** Análisis de regresión entre el índice de volumen diastólico global (VTFDI) y el índice de volumen sanguíneo intratorácico (VSITI) en pacientes de cuidados intensivos.

### 1.3.1.3.3. AGUA EXTRAVASCULAR PULMONAR.

Ya que existe una relación lineal entre el VTFD y el VSIT, se puede calcular el AEVP a partir de la diferencia entre el VTIT y el VSIT:

[5]  **$AEVP = VTIT - VSIT$**

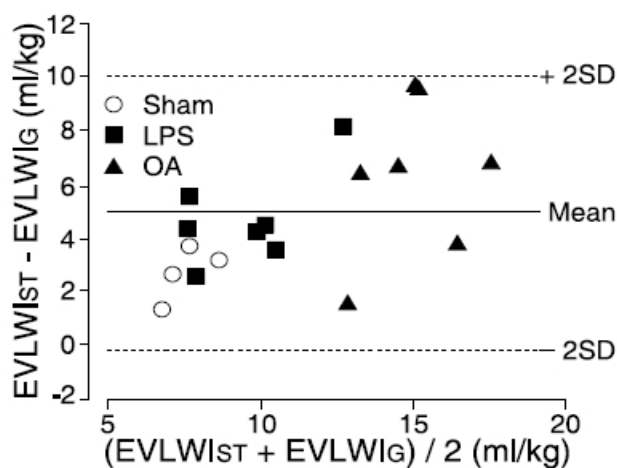
AEVP: Agua Extravascular Pulmonar

VTIT: Volumen Termal Intratorácico

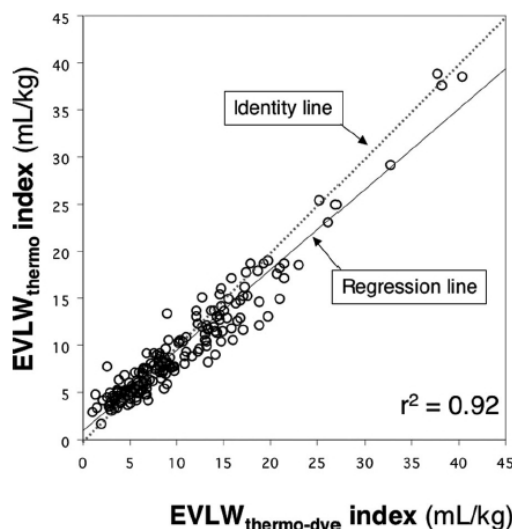
VSIT: Volumen de Sangre Intratorácica

De esta manera, se puede calcular el AEVP a partir de una termodilución con suero frío únicamente. En varios estudios se ha podido comprobar que el AEVP se correlaciona con el volumen termal extravascular en los pulmones, evaluado mediante el método del tMT<sup>(49;84)</sup>. Como último paso, queda simplemente "indexar" el resultado al peso del paciente, para obtener cálculos más precisos.

[6]  **$AEVPI = AEVP / \text{peso (kg)}$**



**Figura 5.** Gráfica de Bland-Altman para el AEPPI medido por termodilución simple (EVLW<sub>st</sub>) y por gravimetría postmortem (EVLW<sub>g</sub>) en ovejas<sup>(72)</sup>. El eje de ordenadas muestra las mediciones por termodilución simple y gravimetría. El eje de abscisas muestra la diferencia entre ambos métodos.



**Figura 6.** Relación entre el AEVP medido por termodilución con verde indocianina (*EVLW thermo-dye*) y termodilución simple (*EVLW thermo*) en humanos<sup>(86)</sup>.

#### 1.4. JUSTIFICACIÓN.

Gracias a los trabajos de Neumann y Sakka<sup>(17;50)</sup> se ha observado que el valor del AEVP en pacientes críticos con SDRA se correlaciona de una manera importante con la supervivencia, encontrando unos valores significativamente mayores en los no supervivientes (los pacientes con un AEVP por encima de 15 ml/kg presentaban una mortalidad del 65%). Cuando se analizaron los datos con un modelo de regresión logística univariante se vió que el AEVP y las escalas de fisiopatología aguda y crónica (APACHE II y SAPS II) eran unos predictores de mortalidad significativos. Aunque este estudio es de gran interés, existen controversias acerca de la fiabilidad de la medición de este parámetro tanto con la termodilución simple como con indocianina en pacientes con distrés respiratorio, al existir heterogeneidad en la perfusión de las distintas partes del pulmón<sup>(87-89)</sup>.



A pesar del potencial de la técnica hay algunos inconvenientes inherentes a ésta en pacientes con alteraciones regionales de la perfusión pulmonar<sup>(16)</sup>, como puede ser en el SDRA. De hecho, puede que el método no recoja de una manera fiable el volumen de distribución del indicador termal en áreas hipoperfundidas, como demostraron Scheriber y col.<sup>(88)</sup> que al obstruir las arterias pulmonares en modelos con cerdos para simular embolismo pulmonar, demostraron que el AEVP medido con la técnica con *verde indocianina* era inferior al real.

Ocurre algo similar en pacientes que tienen un gasto cardíaco elevado, en los cuales puede ser que se infravalore el AEVP con este tipo de estimaciones al existir un menor tiempo de difusión para la dilución térmica<sup>(90)</sup>, aunque existen artículos al respecto en los que demuestran lo contrario<sup>(91;92)</sup>, siendo el más interesante el de Boldt, que observó en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca que la técnica de termodilución con indocianina era muy exacta a pesar de existir cambios importantes en el gasto. Otro aspecto que ha demostrado que podría alterar los valores del AEVP es la presión positiva al final de la espiración (PEEP), que puede aumentar la distribución del indicador térmico, siendo este punto aún controvertido al haberse hecho observaciones opuestas dependiendo de la técnica usada<sup>(44;93-95)</sup>.

Además, se debería tener en cuenta en la práctica clínica diaria el tipo de lesión pulmonar, ya que, según el estudio de Roch y col<sup>(96)</sup>, la lesión directa en el pulmón provoca una infravaloración del AEVP medido por termodilución por tinte en comparación con la medición hecha por gravimetría (técnica considerada el "patrón de oro")<sup>(97)</sup>. En este mismo estudio observaron, sin embargo, que la lesión indirecta producida por ácido oleico aumentó el AEVP en la misma cuantía con ambas técnicas, hecho que podría explicar los resultados obtenidos en otros estudios experimentales que ponen en duda la fiabilidad de este método para el SDRA<sup>(94;98-100)</sup>. Los resultados de este trabajo sugieren que la medida con la doble dilución (térmica y con tinte) es útil en las etapas

precoces de las lesiones pulmonares indirectas, como pueden ser las secundarias a la sepsis, los politraumatismos o la reperfusión isquémica, estando infravalorada en el caso de lesión pulmonar directa. Además, se debe tener en cuenta que los cambios en el AEVP medido pueden deberse a modificaciones en el patrón de perfusión pulmonar además de medir el grado de edema, hecho que podría aumentar las posibilidades de diagnóstico<sup>(101)</sup>.

Sin embargo, el tipo de lesión donde hasta ahora se ha encontrado una considerable fiabilidad es en el edema pulmonar de tipo hidrostático, predominante en los pacientes con fallo del ventrículo izquierdo<sup>(42;102;103)</sup>. También podemos suponer una buena fiabilidad en las mediciones hechas tras la circulación extracorpórea (CEC), donde la liberación de mediadores inflamatorios que se produce durante ésta aumentan la permeabilidad vascular y provocan un cierto grado de lesión pulmonar, sin haber llegado a alterar de manera significativa la perfusión<sup>(104-107)</sup>, por lo que los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC serían modelos bastante ideales a la hora de realizar estudios relacionados con un SRIS incipiente.

Otra cuestión que cabe plantearse a partir de las conclusiones de Sakka<sup>(17)</sup> radica en si un tratamiento agresivo dirigido a disminuir el AEVP puede reducir la morbi/mortalidad de estos pacientes<sup>(108)</sup>. Dado que otros tipos de monitorización más agresiva no han demostrado un aumento en la supervivencia en los pacientes críticos<sup>(103;109-112)</sup>, y el monitor usado en este estudio recoge este dato de una manera sencilla y menos invasiva, sería interesante primero comprobar si los datos que obtuvo Sakka se corresponden también en pacientes sometidos a CEC, ya que él estudió varios tipos distintos de pacientes, incluyendo 49 en los que el AEVP medido es de dudosa fiabilidad al tener SDRA. De igual manera sería interesante identificar qué pacientes son los que pueden presentar un AEVP elevado y así seleccionar a los que se les

debería monitorizar este parámetro con este monitor menos invasivo y no con el catéter de Swanz-Ganz, que hasta el momento no ha demostrado mejorar significativamente la mortalidad<sup>(113;114)</sup>. Este motivo es el que nos ha llevado a abrir una línea de investigación dirigida en este sentido, ya que la cirugía con circulación extracorpórea es el modelo ideal de SRIS<sup>(115-117)</sup> en sus fases iniciales y además en el edema de tipo hidrostático este monitor presenta una buena fiabilidad<sup>(91;118-120)</sup>. La detección temprana del AEVP puede que permita al clínico optimizar el manejo de flúidos, prevenir el daño de la función pulmonar posteriormente y quizás mejorar la morbilidad y la estancia del paciente crítico<sup>(12)</sup>.

Además de lo anteriormente citado, debemos tener en cuenta otras investigaciones que han demostrado la importancia de la medición de este parámetro en determinadas situaciones, como puede ser el trabajo de Mitchell JP y col.<sup>(47)</sup>, que observaron una disminución en la duración de la ventilación mecánica y en la estancia en la UCI en aquellos pacientes en los que se monitorizaba el AEVP al compararlos con otro grupo en los que se medía la presión de enclavamiento pulmonar, siendo corroborado este hallazgo posteriormente por el grupo dirigido por Bindels<sup>(121)</sup>. De igual manera, Matejovic y col.<sup>(122)</sup> encontraron que la optimización del gasto cardíaco mediante la administración de fluidos guiados por el AEVP producía un aumento en la presión capilar pulmonar o en la presión de enclavamiento, pero que sin embargo, la permeabilidad vascular pulmonar no se veía afectada en ninguno de los pacientes a pesar del volumen infundido y el aumento de la precarga (volumen sistólico). Así, podemos extraer de este estudio que la monitorización de los fluidos guiada por presión no resulta tan fiable como la guiada por volumen<sup>(123)</sup>.

De lo expuesto anteriormente creemos que hay que destacar fundamentalmente dos principios que hay que tener en cuenta en la práctica clínica diaria: Primero, que la termodilución simple con suero resulta ser un

método fiable para la medición del AEVP<sup>(124-128)</sup>, estando infravalorado en los casos en los que existe lesión pulmonar directa<sup>(129;130)</sup>; segundo, que resulta ser un marcador de mal pronóstico importante cuando su valor supera los 15 ml/kg<sup>(131)</sup>. En función de estos podríamos afirmar que la medida del AEVP resulta de gran ayuda para la monitorización del paciente crítico en tratamiento con inotropos, no sólo para valorar la efectividad del tratamiento<sup>(47;132)</sup>, sino también para el diagnóstico del tipo de patología que presenta el paciente a la hora de descartar causa hidrostática o por aumento de la permeabilidad vascular. A pesar de que este parámetro es menos fiable en la lesión pulmonar directa<sup>(133-135)</sup> o en los casos de SDRA<sup>(87;88)</sup>, creemos que además del valor absoluto que pueda tener el paciente, se debería valorar la evolución del AEVP durante la estancia en la UCI sin dejar de lado las escalas de gravedad habituales<sup>(136)</sup>. Dado que parece que el diagnóstico y tratamiento temprano del aumento del AEVP podría mejorar la supervivencia de los pacientes<sup>(137)</sup>, merece la pena tener en cuenta no solamente este tipo de monitorización, sino otros como el publicado por Jambrik y col.<sup>(138)</sup>. Estos autores sugieren la posibilidad de estimar el AEVP mediante las "colas de cometa", un signo en la ecografía torácica fácil de obtener, pero que su presencia simplemente permite el diagnóstico de EAP y no poder cuantificar el grado de edema, que probablemente aportaría más información a la práctica clínica diaria.

Por último, al realizar la búsqueda bibliográfica acerca del AEVP, hemos observado que hasta el momento no hay estudios que relacionen a éste directamente con posibles complicaciones respiratorias. Creemos que un valor elevado podría no solamente ayudar a tener un dato que diagnostique el edema agudo de pulmón (hasta ahora no teníamos ningún método de diagnóstico "objetivo"), sino que además podría ser un indicador del riesgo de complicaciones respiratorias, ayudándonos en la práctica clínica diaria a detectar precozmente a los pacientes subsidiarios de un tratamiento y vigilancia tempranas. Además, algunos autores han postulado que el AEVP debería

formar parte de los criterios para SDRA y LPA con un punto de corte en 7 ml/kg<sup>(139)</sup>, pero deben realizarse todavía más estudios prospectivos que puedan confirmar esta hipótesis<sup>(140)</sup>. La monitorización de la fluidoterapia y su repercusión en el pulmón es, por tanto, un tema de actualidad y de resultados prometedores, por lo que creo que todas las vías de investigación que se puedan realizar en esta línea pueden tener aportaciones futuras importantes para el tratamiento de los pacientes críticos.

## ***2. OBJETIVOS***

La introducción del AEVP en la rutina de trabajo habitual ha supuesto cambios muy importantes en la monitorización del paciente crítico siendo de gran interés el seguimiento de cohortes para analizar la supervivencia<sup>(18)</sup>, la búsqueda de nuevos marcadores que puedan predecir la morbilidad<sup>(17)</sup> y el papel de posibles terapias nuevas en el tratamiento de este tipo de pacientes<sup>(141;142)</sup>.

**Objetivos:**

1. Determinar la proporción de pacientes que presentan una cantidad de agua extravascular pulmonar (AEVP) elevada antes de ser intervenidos de cirugía cardíaca
2. Identificar si existe una relación entre el agua extravascular pulmonar y la incidencia de complicaciones respiratorias, estableciendo posteriormente un punto de corte si ésta existiera.
3. Identificar posibles factores de riesgo que impliquen tener un AEVP elevado.
4. Identificar posibles medidas terapéuticas que influyan en el nivel de AEVP.
5. Comprobar si la mortalidad presentada en estos pacientes concuerda con estudios previos.

### ***3. PACIENTES Y MÉTODOS***



### **3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

La población del estudio han sido pacientes sometidos a todo tipo de cirugía cardíaca realizada con bomba de circulación extracorpórea. El número total de pacientes que entraron en el estudio fue de 108, pero 13 fueron excluidos por no poder colocar el catéter en la arteria femoral, probablemente por tener placas aórticas de ateroma, aunque tampoco se pueden descartar problemas por fallo del material o dificultad técnica.

Una vez obtenidos los datos de los pacientes se procedió al análisis de los mismos.

El estudio fue dirigido de acuerdo con la Declaración de Helsinki y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario La Paz, de Madrid, para la manipulación clínica de todos los hospitales involucrados. En todos los casos, hubo Consentimiento Informado de los propios pacientes o representantes legales para la realización del estudio.

#### **3.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Rango de edad de 18 años en adelante.
- Ambos géneros.
- Todas las razas.
- Pacientes que desearon participar en el estudio.
- Pacientes que firmaron el consentimiento informado.
- Pacientes ASA I-IV.
- Pacientes sometidos a todo tipo de intervención cardíaca.
- Pacientes que podían comunicar con facilidad su mejoría o malestar.
- Pacientes que podían comprender el Consentimiento Informado entregado.

### **3.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que no requirieron este tipo de monitorización por el tipo de cirugía o por sus condiciones basales.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes que se encontrasen participando en otro protocolo de investigación clínica.
- Pacientes en los que no fue posible canalizar la arteria femoral

### **3.1.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

- Pacientes que a juicio del investigador, por problemas técnicos, quirúrgicos o de salud del paciente juzgue que deban salir del estudio.
- Pacientes que retiraron su consentimiento, sin necesidad de justificar su decisión.
- Pacientes que habían sido incluidos en el protocolo incorrectamente.
- Pacientes que pudieran presentar algún evento adverso serio relacionado con el estudio que pusiera en peligro su vida.

### **3.1.4. ANÁLISIS PREVISTOS DE RETIRADAS Y ABANDONOS**

Los abandonos o retiradas por cualquier motivo se consideraron al final del estudio, como he reflejado anteriormente.

### **3.1.5. TRATAMIENTO DE LAS PÉRDIDAS PREINCLUSIÓN**

Los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, pero que no llegaron, por cualquier motivo, a ser incluidos en el estudio, fueron registrados adecuadamente y excluidos del análisis, como no evaluables, y sustituidos por otros hasta alcanzar el número previsto.

### **3.1.6. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES ELIMINADOS**

Se les aplicó el cambio de monitorización que requirió su procedimiento quirúrgico dándose por terminado el estudio en esos pacientes. Todo ello para que no hubiese menoscabo de la calidad de la atención anestésica de estos pacientes.

## **3.2. ASPECTOS ÉTICOS**

Todos los pacientes fueron informados del objetivo del estudio invitándoles a participar voluntariamente. Se advirtió a todos los pacientes el carácter puramente científico del estudio y de la confidencialidad de los datos de acuerdo con:

- Ley Orgánica de 15/99 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal
- Ley 14/2002, de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

El Comité de Ética del Hospital Universitario La Paz fue debidamente informado obteniéndose la autorización para la realización del estudio y fue aceptado el Consentimiento Informado diseñado como válido.

La intervención sobre los pacientes se consideró dentro del contexto de las monitorizaciones rutinarias en intervenidos de cirugía cardíaca, pero a pesar de eso consideramos necesaria la obtención del consentimiento por escrito.

### **3.3. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Una persona perteneciente al Servicio de Anestesiología de este hospital y que trabaja en la Sección de Cirugía cardiorrácica, se encargó de recoger los datos. Estos fueron introducidos en un ordenador mediante una base de datos creada en MS Access (versión XP). El período en el que se sucedieron las intervenciones abarca desde el 13 de marzo de 2002 hasta el 31 de mayo de 2005, aunque se recogieron datos hasta el 30 de junio de 2005. Si no se pudo obtener alguna variable durante el tiempo que estaba ingresado el paciente se estudió "a posteriori" la Historia Clínica a fin de obtener el máximo número de datos posible.

#### **3.3.1. PREOPERATORIO**

Durante el preoperatorio se recogieron los datos relativos a edad, género, peso, BMI, nivel de riesgo anestésico de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), antecedentes personales, datos de la ecocardiografía, tipo de cirugía y los valores de una analítica preoperatoria convencional.

### 3.3.2. INTRAOPERATORIO

Al comienzo de la cirugía se canalizó en todos los pacientes un catéter venoso periférica (14G) y una arteria radial (18G) para la monitorización continua de la presión arterial. Una vez monitorizados los pacientes se indujo la hipnosis con etomidato a dosis de 0,3 mg/kg, fentanest a 5 µg/kg y midazolam a 0,1 mg/kg. Tras ésta, se administró una dosis de cisatracurio (0,1 mg/kg) hasta obtener una relajación adecuada y se procedió a la intubación orotraqueal. A continuación se conectaron a los pacientes al respirador y como parámetros ventilatorios se usaron un volumen tidal de 8 ml/kg y una frecuencia de 12 rpm, manteniendo la hipnosis con una concentración de sevoflorano al final de la espiración de 2 CAM. Seguidamente se canalizó un catéter venoso central (vena yugular interna o la vena subclavia derechas) de tres luces y un introductor de Swanz-Ganz 7 Fr (marca Arrow®) y de la arteria femoral derecha con un catéter de fibra óptica 4-Fr con punta termistor (Pulsioncath nº PV2015L20, de PULSION® Medical Systems), progresándose hasta la aorta abdominal, ambas necesarias para la monitorización del EVLW (se reservó la arteria femoral izquierda para la posibilidad de introducir un balón intraórtico de contrapulsación si fuese necesario). El catéter femoral se conectó al monitor PiCCO (PULSION® Medical Systems) a la vez que un sensor de temperatura situado en la catéter central que detectaba la entrada del suero frío al paciente a través de ésta, obteniéndose las mediciones según el método de termodilución simple como expusimos en los apartados anteriores.

Previo a la apertura del tórax, se procedió a la primera medición del AEVP basal y se anotaron todos los datos hemodinámicos proporcionados por el monitor PiCCO® (índice cardíaco, volumen intratorácico de sangre, índice de función cardíaca, frecuencia cardíaca, presión arterial, resistencias vasculares sistémicas, volumen sistólico, variación del volumen sistólico), estando todos

ellos "indexados" según la superficie corporal del paciente. Posteriormente, se volvió a obtener dicho valor 15 minutos después de la salida de la circulación extracorpórea (CEC). Antes de anotar cada dato hemodinámico se procedía a calibrar el aparato mediante una triple termodilución con veinte centímetros cúbicos de suero fisiológico frío (siempre por debajo de 24°C) para así obtener una media de las tres diluciones y asegurar una medida correcta, evitando los sesgos por cambios de la resistencia intratorácica y por temperatura no apta para obtener una curva adecuada.

Se mantuvo la circulación extracorpórea con tubos "Perfusion tubing system" (de Sorin Medical®) y un oxigenador de membrana. El cebado del circuito fue con 1000 ml de solución ringer lactato, 500 ml de tetra almidón 130/0.4 (Voluven® de Fresenius®), 250 ml de Manitol al 20% y 80 mEq de Bicarbonato 1% en todos los pacientes y se administró heparina para mantener un tiempo de coagulación activado mayor de 400 ms. La temperatura durante la circulación extracorpórea se mantuvo entre 28 y 29°C, usándose para la protección cardíaca solución de cardioplejia "M" y "R" de Braun®.

De igual manera se anotaron los datos de un análisis convencional (hemograma, bioquímica y coagulación) y una gasometría basal en los dos momentos en los que se recogían los parámetros hemodinámicos, es decir, tras la inducción de la hipnosis y a los quince minutos de la salida de CEC.

El mantenimiento de la hipnosis previo a la CEC se realizó con sevoflurano con 2 MAC y durante la CEC se realizó mediante una perfusión continua de propofol 1% a 5 mg/kg/min. Según los parámetros hemodinámicos de cada paciente, se añadía dobutamina si el paciente presentaba insuficiencia cardíaca por shock cardiogénico, noradrenalina si presentaba vasoplejía,

milrinona si tenía fallo del ventrículo derecho con hipertensión pulmonar y nitroprusiato si se encontraba con hipertensión arterial mantenida a pesar de una correcta analgesia o presiones pulmonares altas.

### **3.3.3. POSTOPERATORIO**

Después de la cirugía los pacientes se mantuvieron sedados con una perfusión continua de propofol (0,5-2 mg/kg/h) para adaptación al respirador hasta que la temperatura y hemodinámica del paciente permitiesen despertarlo. Se mantuvo la ventilación mecánica en el modo de ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV) con un volumen corriente de 8 ml/kg, una presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 5 cm H<sub>2</sub>O y la frecuencia respiratoria adaptada para mantener una pCO<sub>2</sub> entre 35-45 mm Hg. Se extubó a los pacientes cuando eran capaces de mantener una ventilación efectiva con un intercambio adecuado de gases, con un soporte inspiratorio de 10 cm H<sub>2</sub>O por encima de la PEEP y una frecuencia respiratoria menor de 20 resp/min. Se mantuvieron los inotropos con los que venían de quirófano y se administró volumen o se modificaron las dosis de éstos según los valores hemodinámicos obtenidos, anotando los valores que presentaban a la llegada del paciente a la Unidad y a las 24 h de la cirugía.

Se anotaron de nuevo todas las variables hemodinámicas anteriormente descritas tras una triple termodilución con suero frío (20cc) para recalibrar el monitor a la llegada a nuestra Unidad y a las 24 h. Nuevamente, se anotaron los valores relativos a la bioquímica y hematología en esos dos momentos, tiempo que duró la ventilación mecánica hasta la extubación y si existió algún tipo de complicación cardíaca (arritmias, IAM, angina, hipotensión y necesidad de inotropos, taponamiento cardíaco, ...), pulmonar (prolongación de la VM,

EAP, LPA, SDRA, retraso en la retirada de tubos, ...), neurológica (convulsiones, ictus, coma, ...), digestiva (íleo paralítico u obstructivo, perforación intestinal, ...), renal (oligo/anuria, insuficiencia renal, hemodiálisis, ultrafiltración, ...), infecciosa (sepsis, neumonía, ...) o exitus hasta el alta de nuestra Unidad.

Pasados seis meses de la cirugía se contactó telefónicamente con los pacientes evaluados para ver si habían presentado alguna de las complicaciones recogidas anteriormente desde el alta de la Unidad. Si desde el alta de la Unidad de Reanimación habían vuelto a regresar o tenían alguna complicación en la planta se introducían en la base de datos como complicaciones desde el alta hasta los seis meses.

### **3.4. TIPO DE ESTUDIO**

La hipótesis de este trabajo, como ya hemos explicado en el marco teórico, es que el agua extravascular pulmonar tiene una influencia decisiva en la evolución del paciente. La metodología de investigación de este estudio va dirigida a confirmar o refutar la hipótesis anteriormente enunciada. En este apartado se expondrá la metodología utilizada para obtener la base de datos o matriz que será analizada para responder a diversas preguntas que nos permitan confirmar o refutar la hipótesis de trabajo. La presente tesis se desarrolla según un estudio analítico observacional prospectivo.

Los estudios pueden clasificarse de diversas formas en función del diseño. A su vez, el diseño puede ser clasificado según diversas características básicas.



1. Según la **manipulación de la variable** que se quiere investigar:
  - a. No hay manipulación: *ESTUDIOS DE OBSERVACIÓN*
    - i. Sin hipótesis: *ESTUDIOS DESCRIPTIVOS*
    - ii. Con hipótesis: *ESTUDIOS ANALÍTICOS*
  - b. Sí hay manipulación: *ESTUDIOS EXPERIMENTALES*
2. Según la existencia de **seguimiento**:
  - a. Con seguimiento:
    - i. *No longitudinales/longitudinales*
  - b. *Transversales*
3. Según la **ocurrencia de la información** respecto al inicio del estudio:
  - a. *PROSPECTIVOS*: el efecto sucede tras el inicio del estudio
  - b. *RETROSPECTIVOS*: el efecto se produce al inicio
4. Según el **sentido**:
  - a. Hacia delante: *ESTUDIO DE COHORTES*
  - b. Hacia atrás: *ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES*
  - c. Sin sentido: *ESTUDIOS TRANSVERSALES*

**Figura 7.** Clasificación de los diseños según diversas características básicas

En este estudio se decidió analizar la evolución clínica de una población de pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Una vez decidida la hipótesis de trabajo se seleccionan pacientes que ya han sido intervenidos. La cohorte de pacientes que finalmente serán objeto de estudio son seguidos durante un promedio de seis meses, realizándose seguimiento clínico durante su estancia en la unidad de reanimación y a los seis meses de la cirugía. Los detalles del estudio son analizados posteriormente. En este apartado, analizamos el tipo de estudio que presentamos.

- Según la manipulación de la variable

En nuestro estudio, el investigador se comporta como un espectador del fenómeno en estudio, sin modificarlo, tan solo observa. Es decir, que en nuestro caso no se interviene para modificar los protocolos y la terapéutica que se sigue en cualquier intervención de cirugía cardíaca convencional. Se trata pues de un estudio DESCRIPTIVO.

Como ya hemos enunciado, el tipo de estudio observacional puede ser subclasificado en *Descriptivos* o *Analíticos*. Nuestro estudio es obviamente *descriptivo*, ya que el objetivo es buscar factores que puedan influir en la morbilidad tras la intención de mejorar el agua extravascular pulmonar.

- Según la existencia de seguimiento

En función del seguimiento, podemos clasificar un estudio en transversales o con seguimiento. En nuestro caso, la población seleccionada es monitorizada a lo largo de un tiempo para valorar las respuestas objeto de estudio (diferente evolución según el agua extravascular pulmonar basal). Aunque todos los estudios experimentales tienen seguimiento, no todos los estudios de observación lo tienen. Sin embargo, a pesar de que nuestro estudio sea observacional, muchos pacientes de la cohorte original son seguidos a lo largo del tiempo y la causa es posterior al inicio del estudio por lo que puede ser considerado como CON SEGUIMIENTO.

Además, el estudio puede ser considerado como LONGITUDINAL ya que es un estudio de seguimiento en el que se valora la repercusión del cambio de la variable respuesta o efecto que se va produciendo a lo largo del tiempo.

- Según el momento de ocurrencia de la información en relación con el inicio del estudio

Como ya hemos señalado, los estudios pueden ser clasificados en retrospectivos, prospectivos y ambispectivos. Desde un punto de vista estadístico, un estudio no debería etiquetarse como prospectivo o retrospectivo por que son términos que deben aplicarse a cada uno de los elementos de información. En cualquier caso aceptaremos esta subdivisión para comprender mejor el diseño de nuestro estudio.

Nuestro diseño es el de un estudio AMBISPECTIVO, ya que la información se recopila tanto de manera retrospectiva como prospectiva.

- Según el sentido

Nuestro estudio, según esta clasificación, es un "forward design", es decir, a partir de la exposición se estudian los pacientes hacia delante en el tiempo, buscando los efectos de dicha exposición. Esto es lo que se conoce como un estudio de "cohortes". Este puede ser prospectivo y retrospectivo, y como ya hemos indicado, podríamos afirmar que nuestro estudio es un **estudio de cohortes ambispectivo**.

Los estudios observacionales de cohortes son estudios no experimentales que, como hemos reseñado, parten del conocimiento de la exposición para a continuación recoger el efecto. El término latino “cohors” significa formación cerrada.

La cohorte inicial puede ser fija o dinámica, siendo esta segunda clasificación aquella en la cual en el estudio se aceptan nuevos participantes a medida que vayan presentando criterios de elegibilidad. En nuestro estudio, una vez que se fijaron los criterios de inclusión se fueron incluyendo nuevos pacientes por lo que podemos considerar que la constitución de la cohorte fue dinámica.

### **3.5. LUGAR DEL ESTUDIO**

En nuestro estudio se reflejan aquellos pacientes intervenidos en el Hospital General Universitario La Paz, en el Servicio de Anestesiología y Reanimación, sección de Cirugía Cardiovascular. Se trata de un hospital terciario con Servicios de Cardiología y Cirugía Cardiovascular avanzados y con una historia destacada y pionera en la medicina en España. El hospital cuenta actualmente con 1328 camas. El servicio de Cirugía Cardíaca dispone de dos quirófanos y la sección de Anestesiología dedicada a este tipo de intervenciones de una Unidad de Reanimación de 16 camas. Presenta una importante actividad valvular y coronaria desde los inicios de la cirugía cardíaca en España. Los ingresos en nuestro Servicio superan asiduamente los 300 enfermos, siendo aproximadamente unos 300 los procedimientos mayores realizados bajo circulación extracorpórea. Existe igualmente una Unidad “satélite” de Cirugía Cardíaca Infantil con una actividad destacada y a la cabeza de la cirugía

cardíaca pediátrica en España. . El Hospital Universitario La Paz está reconocido como un centro de referencia y excelencia sanitaria, un reconocimiento que se extiende tanto a su actividad asistencial como a su actividad docente e investigadora.

Los pacientes corresponden mayoritariamente al área 5 de la Comunidad Autónoma de Madrid, que presenta una población de aproximadamente unos 800.000 habitantes. Existe, sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes de provincias limítrofes o que presentan convenios más o menos puntuales para la derivación de enfermos quirúrgicos. En este estudio corresponden a 10 pacientes sobre un total de 95, lo cual representa un 10,52%. Estas provincias son Guadalajara, Toledo y Ciudad Real.

### **3.6. VARIABLES DEL ESTUDIO**

#### **3.6.1. VARIABLES PRINCIPALES DE VALORACIÓN.**

- ❖ Agua extravascular pulmonar indexada al peso del paciente (AEVPI).
- ❖ Complicaciones respiratorias
- ❖ Complicaciones cardíacas
- ❖ Exitus

### **3.6.2. VARIABLES SECUNDARIAS.**

- ❖ Edad.
- ❖ BMI.
- ❖ Antecedentes personales.
- ❖ Tratamiento médico crónico.
- ❖ Tipo de cirugía (con circulación extracorpórea).
- ❖ Complicaciones durante la cirugía, postoperatorio inmediato hasta el alta de la Unidad de Reanimación y a los seis meses del alta, sobre todo complicaciones cardíacas y pulmonares (como complicaciones respiratorias recogimos insuficiencia respiratoria pasadas 24 h de la extubación (con  $pO_2 < 60$  mmHg con  $O_2$  ambiente), lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), según los criterios de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva<sup>(19)</sup>, y neumonía (según los criterios PUGIN).
- ❖ Datos de analítica convencional (hemograma, bioquímica, coagulación).
- ❖ Gasometría,  $PO_2/FiO_2$ , duración de la ventilación mecánica.
- ❖ Fracción de eyección, datos recogidos en la ecocardiografía.
- ❖ Variables hemodinámicas (FC, CI, CFI, ITBV, EVLW, GEDV, PCCI, TAS, TAD, TAM, SVI, SVV, SRVI,  $dP/dT_{max}$ ).
- ❖ Temperatura central.

### **3.6.3. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS.**

#### **3.6.3.1. SANGRE PERIFÉRICA**

Las muestras de sangre utilizadas en el estudio se obtuvieron por extracción a partir del catéter arterial de los pacientes en tubo de vidrio seco

con anticoagulante EDTA (VACUTAINER®) para la obtención de suero y se mantuvieron a temperatura ambiente. Las muestras se procesaron durante la primera hora siguiente a la extracción.

#### **3.6.3.2. GASOMETRÍAS.**

Las muestras para la obtención de la gasometría y hemograma durante la intervención quirúrgica se obtuvieron igualmente del catéter arterial y fueron procesadas con el aparato *Rapidpoint 400 (Bayer®)*

### **3.7. MÉTODOS ESTADÍSTICOS.**

#### **3.7.1. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS.**

La recogida de datos se realizó mediante una base creada en Ms Access XP y posteriormente analizados con el programa estadístico SPSS 9.0 (SPSS Inc.).

#### **3.7.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Para el cálculo del tamaño de la muestra aplicamos la siguiente fórmula<sup>(143)</sup>:

$$N = Z_{\alpha/2}^2 \frac{\pi/(1-\pi)}{e^2}$$

*N : Tamaño muestral*

*$Z_{\alpha/2}^2$  : Valor de la constante para un intervalo de confianza del 95%*

*$\pi$  : Valor de la proporción supuesta en la población.*

*e: Error absoluto que se está dispuesto a asumir.*

El tamaño muestral necesario es de 77 pacientes. Puesto que un determinado número de pacientes pueden incurrir en sesgos de selección se incrementó el tamaño muestral en 18 pacientes más, hasta un total de 95 pacientes. No se incluyeron datos de morbi-mortalidad, euroscore... ni cualquier otro que pudiese llevar a un error de selección.

### **3.7.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y HOMOGENEIDAD DE GRUPOS**

Se resumen los datos demográficos, el diagnóstico, la intervención, los tiempos y los efectos secundarios, utilizando la media, mediana, desviación estándar, máximo y mínimo o las tablas de frecuencia, dependiendo de su naturaleza.



#### **3.7.4. TABLAS DE CONTINGENCIA.**

La descripción de los datos cualitativos se realiza en forma de frecuencias absolutas y porcentajes. La prueba ji-cuadrado de Pearson mide la asociación entre dos variables cualitativas o categóricas. Se contrasta si ambas variables son o no independientes. El test exacto de Fisher es una variante de la prueba ji-cuadrado de Pearson para tablas 2x2 que incluye la corrección por continuidad de Yates. Es una alternativa cuando el tamaño muestral es pequeño<sup>(144)</sup>.

#### **3.7.5. PRUEBAS PARAMÉTRICAS.**

##### **3.7.5.1. COEFICIENTE DE CORRELACIÓN LINEAL DE PEARSON (R).**

Este coeficiente permite estudiar la fuerza de asociación lineal entre dos variables. Dicha fuerza será nula (asociación lineal inexistente) si  $r = 0$ , aumentando a medida que el valor de  $r$  se aproxima a 1 o a -1. El signo del coeficiente  $r$  indica el sentido de la asociación, siendo directa cuando el signo es positivo e inversa cuando es negativo<sup>(145)</sup>.

##### **3.7.5.2. ANÁLISIS DE LA VARIANZA.**

Para comparar la evolución entre grupos de las variables cuantitativas AEVPI\_1, AEVPI\_2, AEVPI\_3 y AEVPI\_4, se usó un análisis de la varianza (ANOVA) de dos factores (grupo: complicaciones respiratorias (SI/NO)) y momento (AEVPI 1, AEVPI 2, AEVPI 3 y AEVPI 4) con medidas repetidas en uno de ellos

(tiempo). Un término de interacción significativa se interpreta como diferencia en la evolución entre los grupos. Este análisis estudia la variabilidad entre los grupos y dentro de los grupos. La F de Snedecor detectará si las medias de al menos un grupo difiere del resto<sup>(144)</sup>.

El análisis de la varianza exige el cumplimiento de una serie de condiciones para poder ser aplicada. La variable ha de seguir una distribución normal en los grupos estudiados y las varianzas han de ser homogéneas entre los grupos. La normalidad de cada una de las variables se comprobó previamente mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov; la homogeneidad de las varianzas se comprobó mediante la prueba de Levène.

La comparación entre más de dos grupos, para datos cuantitativos se realizó también mediante el Análisis de la Varianza o el test de Kruskal-Wallis según la distribución de los datos. Se aplicaron los correspondientes test "*post-hoc*" para mostrar diferencias entre pares de grupos.

### **3.7.6. PRUEBAS NO PARAMÉTRICAS.**

Las pruebas estadísticas no paramétricas se usaron cuando la muestra fue pequeña o la distribución de los datos en la población fue libre (los datos no procedían de poblaciones normales y con igualdad de varianzas)<sup>(145;146)</sup>.

#### **3.7.6.1. “H” DE KRUSKAL-WALLIS.**

Análogo no paramétrico del análisis de varianza de un factor. Contrasta si varias muestras independientes proceden de la misma población. Esta prueba

estadística compara diferencias a nivel global entre los distintos grupos estudiados. Cuando las diferencias fueron significativas, se utilizó la prueba “U” de Mann-Whitney para comprobar cuáles eran los grupos que diferían significativamente.

#### **3.7.6.2. “U” DE MANN-WHITNEY.**

Contrasta si dos muestras de dos subpoblaciones tienen la misma distribución. Las observaciones de ambos grupos se combinan y clasifican con respecto al rango promedio asignado en caso de producirse empates. Si la posición de las poblaciones es idéntica, deberán mezclarse aleatoriamente los rangos en ambas muestras.

#### **3.8. CURVAS “RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC” (ROC)**

Se ha realizado un análisis mediante el cálculo del área bajo la curva característica (Análisis ROC), para analizar el valor predictivo de “complicación pulmonar” de los valores inicial y final del AEVP.

Las curvas ROC permiten el estudio de la exactitud diagnóstica global de una prueba. En el ámbito clínico las curvas ROC (“Receiver Operating Characteristic”) se denominan curvas de rendimiento diagnóstico. La sensibilidad y la especificidad dan una medida de la exactitud de la prueba diagnóstica para un determinado punto de corte cuyo valor depende del contexto en el cual se aplica la prueba. Una medida global de la

exactitud de la prueba para el conjunto de todos los posibles puntos de corte permite obtener la curva ROC. Por lo tanto, la curva se construye tras calcular la sensibilidad y la especificidad de todos los puntos de corte. En nuestro caso, los puntos de corte son diferentes valores del AEVP que permiten correlacionar a éste con las posibles complicaciones pulmonares. La sensibilidad viene reflejada en el eje de las ordenadas y en las abscisas se plasma el complemento de la especificidad ( $1-E$ ) que es el porcentaje de falsos positivos. Así, una vez trazada la curva se interpreta teniendo en cuenta dos situaciones extremas:

- Una prueba con discriminación diagnóstica perfecta (Sensibilidad y Especificidad de 1) tiene una probabilidad del 100% de diagnosticar correctamente a un sujeto enfermo y a uno no enfermo y da una curva representada por los lados izquierdo y superior del gráfico.
- Una prueba sin discriminación diagnóstica (Sensibilidad y Especificidad de 0,5) da una curva ROC representada por la diagonal principal del gráfico.

De este modo, se deduce que el área bajo la curva ROC es un valor comprendido entre 0,5 y 1. A medida que el valor del área bajo la curva se aproxima a 1 la rentabilidad diagnóstica de la prueba mejora.

Existen diferentes procedimientos matemáticos para calcular el área bajo la curva y el programa estadístico S.P.S.S. permite obtenerla calculándose a la vez los diferentes puntos de corte. De este modo el investigador puede seleccionar puntos de corte con la mejor sensibilidad y especificidad dependiendo del estudio.

### **3.8.1. REGRESIÓN LOGÍSTICA**

No cabe ninguna duda de que la regresión logística es una de las herramientas estadísticas con mejor capacidad para el análisis de datos en la investigación clínica y epidemiológica, de ahí su amplia utilización.

El objetivo primordial de esta técnica es el de modelar cómo influye en la probabilidad de aparición de un suceso, habitualmente dicotómico, la presencia o no de diversos factores y el valor o nivel de los mismos. También puede ser usada para estimar la probabilidad de aparición de cada una de las posibilidades de un suceso con más de dos categorías (politómico)<sup>(147)</sup>.

Se ha empleado un modelo de regresión logística por pasos para analizar la asociación entre complicaciones respiratorias y la existencia o no de ultrafiltración así como un valor del AEVP basal mayor de 10 ml/kg, de manera independiente.

Todos las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y como valores significativos aquellos con  $p < 0,05$

## ***4. RESULTADOS***

#### 4.1. DATOS DEMOGRÁFICOS.

Los datos demográficos se resumen en las tablas siguientes. La mayor parte de los pacientes tenían un riesgo elevado según la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA III (78,9%) y ASA IV (7,4%)) con una buena fracción de eyección (>50% en el 75,7% de los pacientes), habiendo sido intervenidos previamente de otra cirugía cardíaca 23 (24,2%) de los noventa y cinco.

Datos demográficos	Media ( $\pm$ Desv. Est.)	Mediana	Máx.	Min.
Edad (años)	64,05 ( $\pm$ 12,59)	68,50	84	28
Peso (kg)	70,10 ( $\pm$ 10,77)	70	48	102
Índice de masa corporal	27,2 ( $\pm$ 3,7)	27,39	19,1	38,9
Días de estancia en Reanimación	4,26 ( $\pm$ 6,4)	3	47	1
Duración de la ventilación mecánica (horas)	30,57 ( $\pm$ 101,94)	11	888	3

**Tabla 2. Datos demográficos**

		% de pacientes	Nº de pacientes
<b>Género</b>	Varón	58,9%	56
	Mujer	41,1%	39
<b>ASA</b>	I	0%	0
	II	12,6%	12
	III	78,9%	75
	IV	7,4%	7
<b>Intervención quirúrgica</b>	Cx Mitral	28,42%	27
	Cx Aórtica	34,73%	33
	Cx Mitral y Aort.	12,63%	12
	By pass	24,21%	23
<b>Fr. Eyección</b>	<50%	23,1%	22
	51-65%	38,9%	37
	>65%	36,8%	35

**Tabla 3. Género, Clasificación ASA, tipo de intervención y fracción de eyección.**

De los antecedentes personales solamente se reseñan en la tabla nº4 aquellos que pudieran tener alguna relación con el aparato respiratorio o la



permeabilidad capilar pulmonar y los que se encontraron en un porcentaje razonable. Llama la atención el hecho de que la mayoría o habían abandonado el hábito tabáquico hace más de 10 años o no habían fumado nunca (88,4% del total), a pesar de que un 24,21% de las intervenciones por fueron por cardiopatía isquémica. Las intervenciones mayoritarias fueron sobre las válvulas aórtica y mitral (75,78% del total), sin encontrar diferencias entre ambas válvulas.

<b>Antecedentes Personales</b>	<b>% de pacientes</b>	<b>Nº de pacientes</b>
<b>Fumador</b>	10,5%	10
<b>Exfumador</b>	<10 a 15,8%	15
	≥ 10a 14,7%	14
<b>EPOC</b>	10,5%	10
<b>SAOS</b>	2,1%	2
<b>Asma</b>	2,1%	2
<b>IAM</b>	13,7%	13
<b>SCA</b>	2,1%	2
<b>FA</b>	29,5%	28

**Tabla 4. Antecedentes personales**

Antecedentes Personales	% de pacientes	Nº de pacientes	
Flutter	1,1%	1	
HTA	55,8%	53	
Endocarditis	2,1%	2	
I. Renal	9,5%	9	
DM	I	1,1%	1
	II	22,1%	21
Dislipemia	34,7%	33	
Enolismo	3,2%	3	
Cx cardíaca previa	24,2%	23	

En cuanto al tratamiento basal únicamente señalar aquellos puntos más relevantes: treinta y seis de los pacientes (37,9%) tomaba ácido acetilsalicílico crónicamente, treinta y dos (el 33,7%) beta bloqueantes y cuarenta y tres (45,3%) algún tipo de diurético.

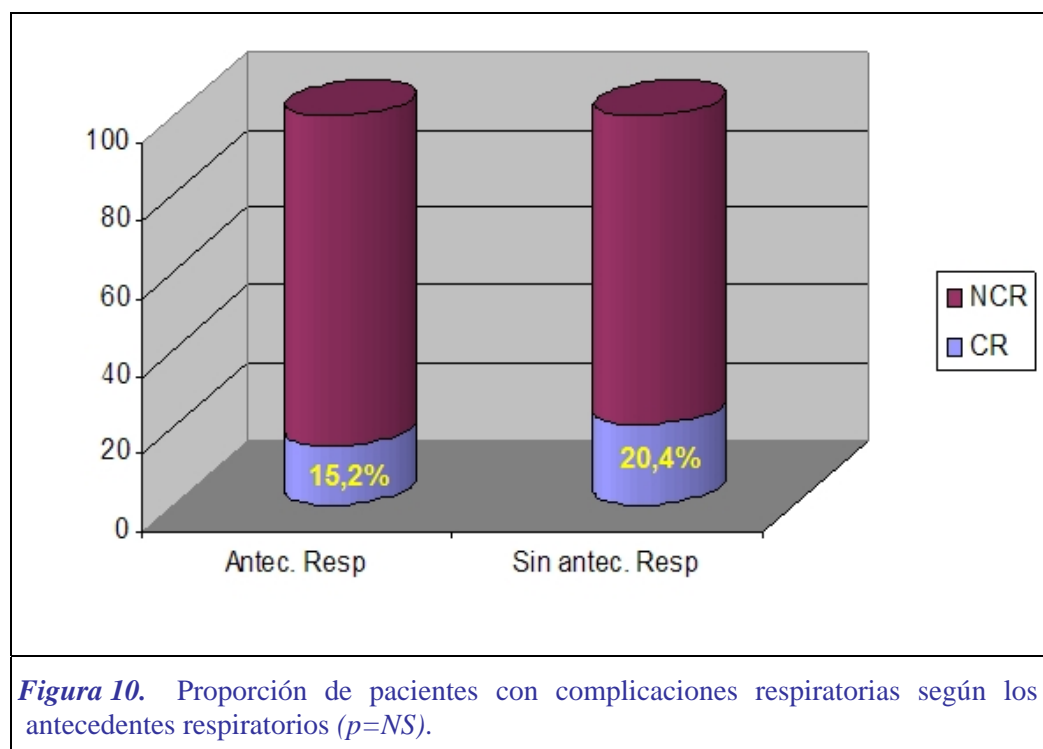
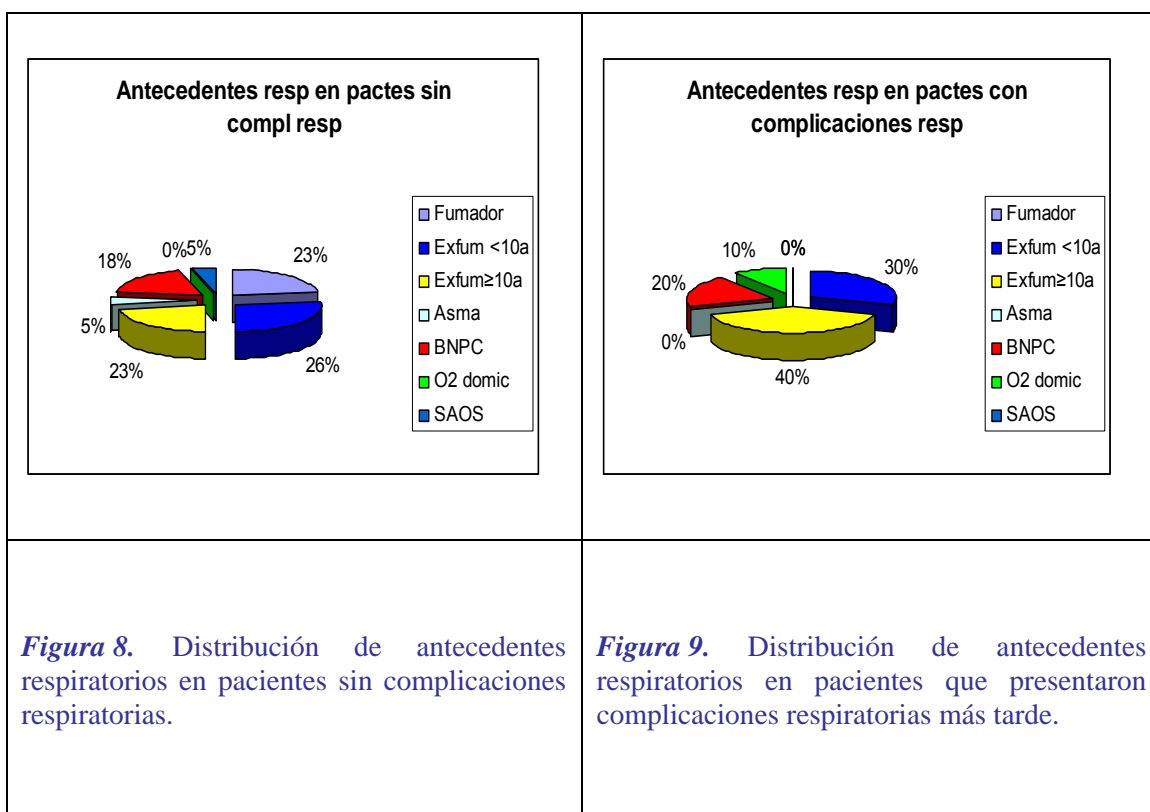
#### 4.2. AGUA EXTRAVASCULAR PULMONAR Y COMPLICACIONES RESPIRATORIAS

De los 95 pacientes a los que se les pudo completar el estudio, únicamente fue posible recoger los datos completamente en 88. De todos ellos aparecieron complicaciones respiratorias (lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) o neumonía) en el 13,7% (13 pacientes) antes del alta de la unidad (si había mejoría o exitus). Cuando se les

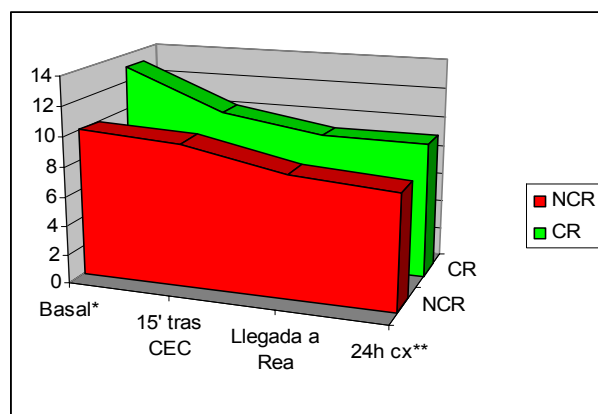
entrevistó telefónicamente a los 6 meses tras la cirugía, ninguno de ellos había presentado ninguna complicación respiratoria, pero sin embargo, aquellos que habían tenido algún problema de tipo respiratorio desde el alta de la reanimación hasta el alta a su domicilio fueron incluidos en la base de datos como complicaciones a los seis meses del alta, así que agrupé todos los que presentaron complicaciones respiratorias, ya que podría haber alguna relación con el AEVP al ser prematuras. De esta manera, pasan a tener complicaciones 17 pacientes (17,9%), teniendo lesión pulmonar aguda el 4,2%, SDRA el 8,4%, insuficiencia respiratoria aguda el 2,1% y neumonía el 6,3% del total de pacientes. Llama la atención el hecho de que únicamente dos de estos eran enfermos con EPOC previo a la cirugía (20% de todos pacientes con EPOC previo) y ninguno era fumador, asmático o tenía síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS). En nuestro estudio 5 de los 6 pacientes que presentaron neumonía desarrollaron posteriormente SDRA, y únicamente uno de ellos presentó neumonía simple si posteriores complicaciones.

<b>Momento de medida</b>	<b>Media (<math>\pm</math> Desv. Est.)</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máx.</b>	<b>Min.</b>
AEVP 1	10,6 ( $\pm$ 4,6)	9,6	26,5	4,2
AEVP 2	9,8 ( $\pm$ 3,7)	9,2	2,5	31,2
AEVP 3	8,3( $\pm$ 3,4)	7,7	21,5	2,5
AEVP 4	8,0 ( $\pm$ 3,0)	7,0	21,2	4,0

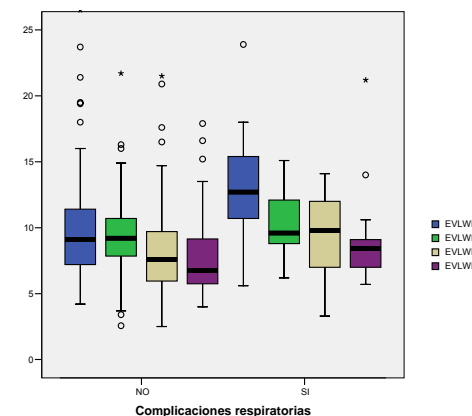
**Tabla 5.** Agua extravascular pulmonar (AEVP) según el momento de medida (1: Basal, 2: 15 min tras salida de la circulación extracorpórea, 3: llegada a la URCT, 4: 24 h tras la cirugía).



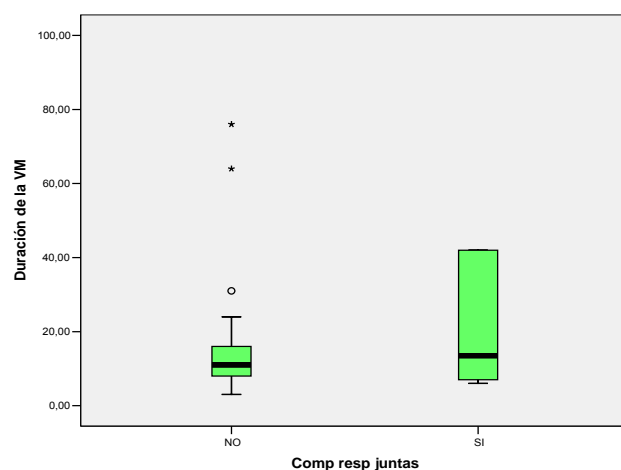
En los pacientes que presentaron complicaciones respiratorias (grupo CR), la media del AEVP basal, es decir, el obtenido nada más inducir la hipnosis en el paciente (AEVP-1) era más elevada (13,07 ml/kg (DS 4,41)) que en aquellos que no presentaban ninguna complicación de este tipo (grupo NCR) (10,09 ml/kg (DS 4,59)) ( $p=0,003$ ). Esta diferencia se repetía de nuevo a las 24 horas de la cirugía (AEVP-4), pasando a ser de 9,15 ml/kg (DS 3,65) en los complicados frente a 7,76 ml/kg (DS 2,92) en los que no ( $p=0,052$ ). En las dos mediciones siguientes a la salida de la CEC (es decir, a los 15 minutos y a la llegada a la unidad de reanimación cardiotorácica (URCT)) no encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa. Además, si tienen problemas respiratorios durante el postoperatorio, aumentan su estancia en la URCT (7,4 (DS 8,5) días de estancia media en el grupo CR frente a 3,4 (DS 5,3) del grupo NCR ( $p<0,001$ )), aumenta el riesgo de exitus (17,6% frente a 3,9% cuando no hacen esta complicación ( $p=0,038$ )) y, aunque aumenta la media de las horas de ventilación mecánica, esta no llega a ser significativa.



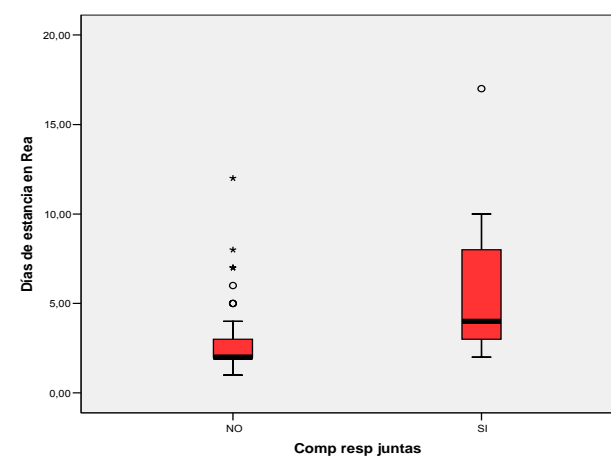
**Figura 11.** Evolución gráfica del AEVP del grupo con complicaciones respiratorias (CR) y sin éstas (NCR) durante todo el estudio. \* $p=0,03$  \*\* $p=0,052$ .



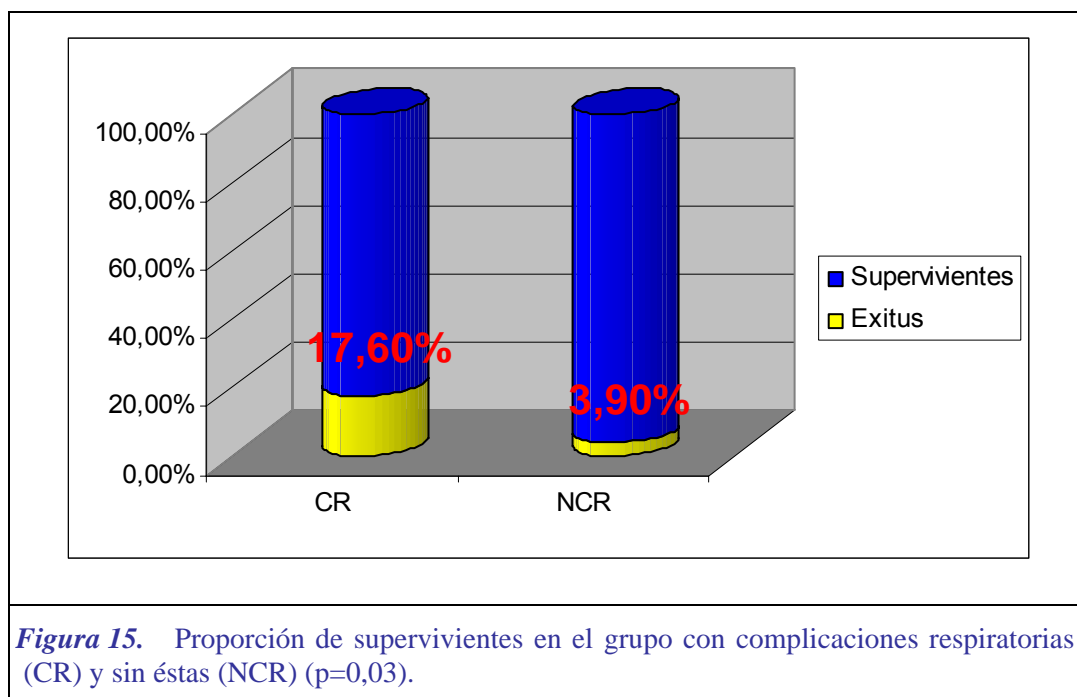
**Figura 12.** Evolución según gráficas de "cajas y bigotes" del AEVP del grupo con complicaciones respiratorias (CR) y sin éstas (NCR) durante todo el estudio.  $p=0,03$  en el momento 1 y  $p=0,052$  en el 4.



**Figura 13.** Representación en gráficos tipo "cajas y bigotes" de la duración de la ventilación mecánica del grupo con complicaciones respiratorias (CR) y sin éstas (NCR) ( $p=NS$ ).



**Figura 14.** Representación en gráficos tipo "cajas y bigotes" de la estancia en la URCT del grupo con complicaciones respiratorias (CR) y sin éstas (NCR) ( $p<0,001$ ).



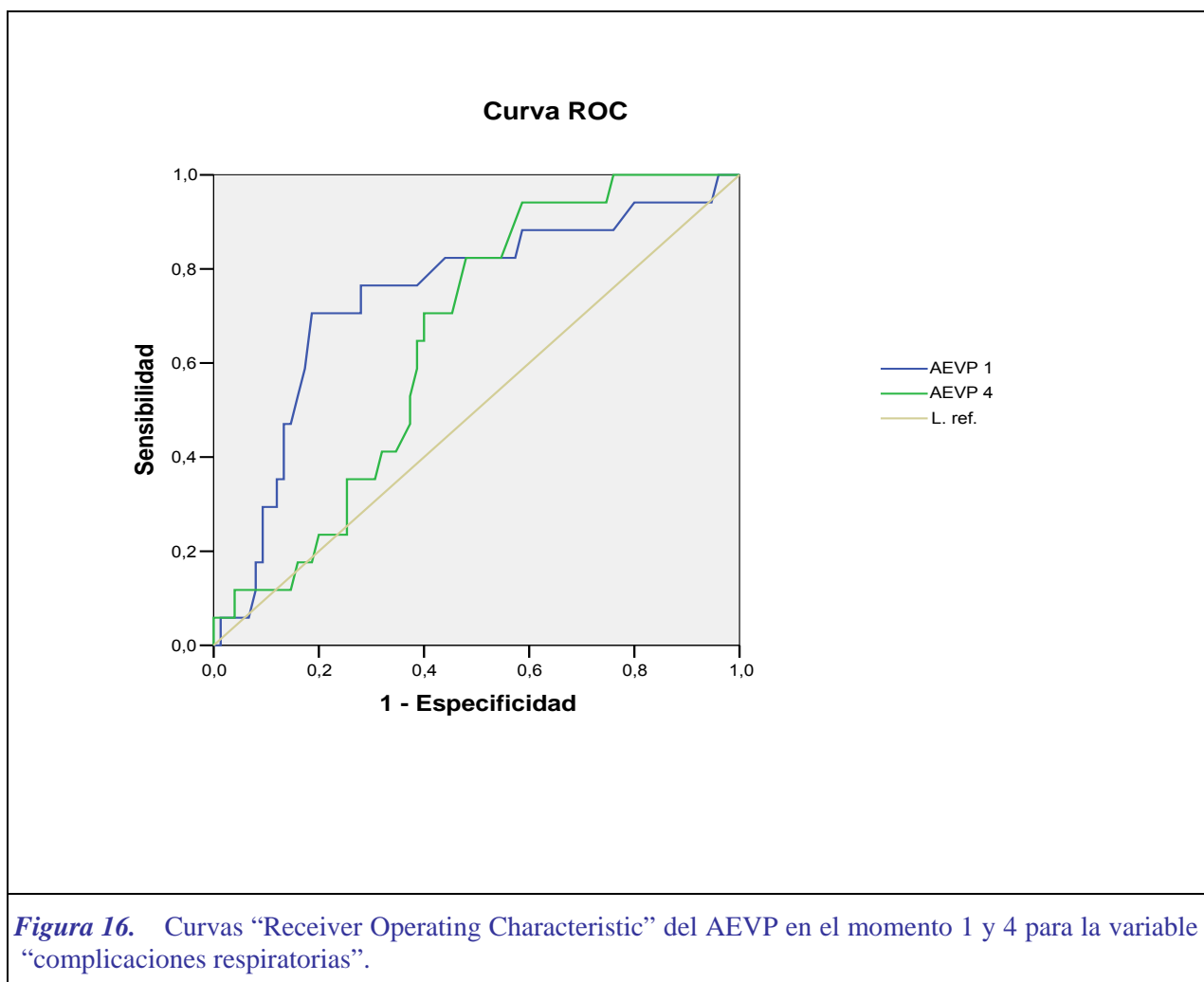
### 4.3. AGUA EXTRAVASCULAR PULMONAR ELEVADO

#### 4.3.1. PUNTO DE CORTE PARA SU DIAGNÓSTICO

La mayoría de las publicaciones coinciden en señalar los niveles normales de agua extravascular pulmonar entre 4 y 7 ml/kg<sup>(148;149)</sup>. Dado que estamos relacionando AEVP con complicaciones respiratorias el siguiente paso sería el cálculo de una curva ROC (Receiver Operating Curve) relacionando el AEVP basal y el medido a las 24 horas de la cirugía con las complicaciones pulmonares para ver si obtenemos un punto de corte similar a los publicados anteriormente.

Con respecto al AEVP basal, se obtiene una curva con un área de 0,733 (IC 95% (0,597-0,869)), con un punto de corte de 10,6 ml/kg para una

sensibilidad del 76,5% y una especificidad del 65,1% ( $p=0,03$ ). Analizando el AEVP a las 24 horas de la cirugía se obtiene un área algo menor (0,651(IC 95% (0,532-0,771)) ( $p=0,052$ ), con un punto de corte de 6,95 ml/kg para una sensibilidad del 76,5% y una especificidad del 54,1%.



Dado que el IC al 95% del área de la curva ROC obtenida a partir del AEVP a las 24 horas de la cirugía es muy cercana a 0.5, tomaremos como punto de corte de referencia los 10,6 ml/kg de la curva obtenida a partir del AEVP basal. Así, el riesgo relativo (RR) de presentar complicaciones respiratorias en pacientes con un AEVP basal por encima de este valor es de 4.8, es decir, estos pacientes presentan 4.8 veces más posibilidades de tener complicaciones respiratorias que los que tienen un AEVP por debajo de 10,6 ml/kg. Con este



punto de corte se obtiene que la incidencia de complicaciones pulmonares en pacientes con AEVP basal por encima de 10,6 ml/kg es del 13,7%, quedando en el 4,2% si se encuentra por debajo de este valor ( $p=0,001$ ).

		Complicaciones respiratorias		Total
		NO	SI	
AEVP 1	Nº	53	4	57
	< 10,6 ml/kg % del total	55,8%	4,2%	60%
	Nº	25	13	38
	≥ 10,6 ml/kg % del total	26,3%	13,7%	40%
Total	Nº	78	17	95
	% del total	82,1%	17,9%	100%

**Tabla 6. Proporción de pacientes con un punto de corte del AEVP basal en 10,6 ml/kg ( $p=0,001$ ).**

El hecho de tener un punto de corte mayor de lo publicado hasta ahora (7 ml/kg) en el AEVP basal podría deberse a que el valor medido se encuentra sobrevalorado a causa de la patología valvular, pero esta teoría la expondré posteriormente en la discusión. Así, pasaré a analizar las complicaciones pulmonares, estancia en reanimación, horas de ventilación mecánica y supervivencia estableciendo el punto de corte en 7 ml/kg para comprobar si existen coincidencias con la literatura. El momento de medida que usaré es el AEVP 4, es decir, a las 24 horas de la cirugía, donde el paciente ya no presenta patología valvular y, en principio, el AEVP medido no es superior al real.

#### 4.3.2. AEVP MAYOR DE 7 ml/kg Y COMPLICACIONES RESPIRATORIAS

Estableciendo en este nivel el punto de corte se obtienen resultados compatibles a lo esperado por otras publicaciones. El 13% de los pacientes con un AEVP 4 (a las 24 horas de la cirugía) mayor de 7 ml/kg presentaron complicaciones frente al 5,4% de los que tenían un nivel considerado normal, si bien no llega a ser una diferencia estadísticamente significativa, pero sí una tendencia ( $p=0,1$ ). El RR de tener complicaciones si el AEVP 4 es superior al nivel normal es de 2,4.

		Complicaciones respiratorias		Total
		NO	SI	
AEVP 4	Nº	41	5	46
	% del total	44,6%	5,4%	50%
> 7 ml/kg	Nº	34	12	46
	% del total	37%	13%	50%
Total	Nº	75	17	92
	% del total	81,5%	18,5%	100%

**Tabla 7. Tabla de contingencia para las complicaciones respiratorias en pacientes con un AEVP elevado tras 24 h de la cirugía ( $p=0,1$ ).**

#### 4.3.3. AEVP ELEVADO Y SUPERVIVENCIA

Explorando la supervivencia entre los dos grupos obtenemos que el 2,2% (2 pacientes) del grupo con el AEVP 4 elevado falleció durante su estancia en la reanimación frente al 3,3% (3 pacientes) del otro grupo, aunque, como es

obvio, estas diferencias no son significativas debido al escaso número de fallecidos en este estudio.

		Exitus		Total
		NO	SI	
AEVP 4	Nº	42	3	45
	≤ 7 ml/kg			
	% del total	46,2%	3,3%	49,5%
	Nº	44	2	46
	> 7 ml/kg			
	% del total	48,47%	2,2%	50,5%
Total	Nº	86	5	91
	% del total	94,5%	5,5%	100%

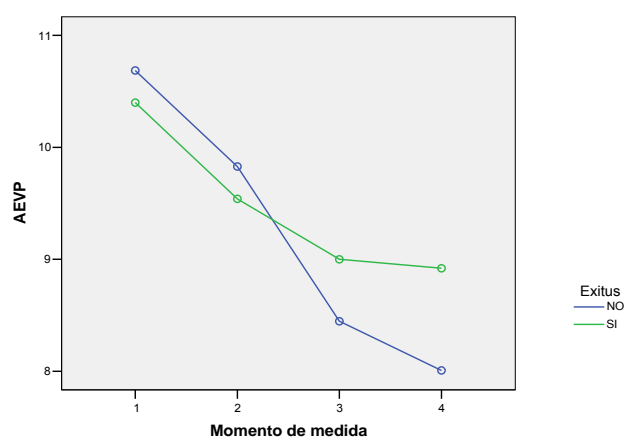
**Tabla 8. Tabla de contingencia para los exitus en pacientes con un AEVP elevado tras 24 h de la cirugía ( $p=NS$ ).**

Basándonos en el estudio de Sakka y col.<sup>(17)</sup> analizamos el número de pacientes con aumento del EVLW (con especial atención a los que presenten valores > 15 ml/kg en cualquier momento de los medidos y en los que, según sus resultados, cabría esperar una mortalidad de hasta un 67%). Sin embargo, en nuestra población hemos tenido únicamente seis exitus entre los 95 pacientes. Con una población tan baja no se encuentran ninguna diferencia significativa en ninguno de los momentos de recogida del AEVP. Cuando dividimos a los pacientes con AEVP  $\geq 15$  ml/kg y <15ml/kg, únicamente encontramos a un paciente que haya fallecido, y en este no varió el AEVP de su medida basal en ninguno de los cuatro momentos. Sin embargo, en los otros sí que disminuyó en mayor o menor medida el agua de la medida basal a la última de todas. Contrariamente a lo que expuso Sakka en su estudio, la

mortalidad en los pacientes con un AEVP  $\geq 15$  ml/kg no es del 67%, aunque estos resultados probablemente sean debidos, como expuse anteriormente, a una muestra demasiado pequeña.

Momento de medida	Nº de pacientes	Exitus	Frecuencia exitus
Basal	14	1	7,14%
15 min tras CEC	5	1	20%
Llegada a URCT	4	1	25%
24h tras la cirugía	4	1	25%

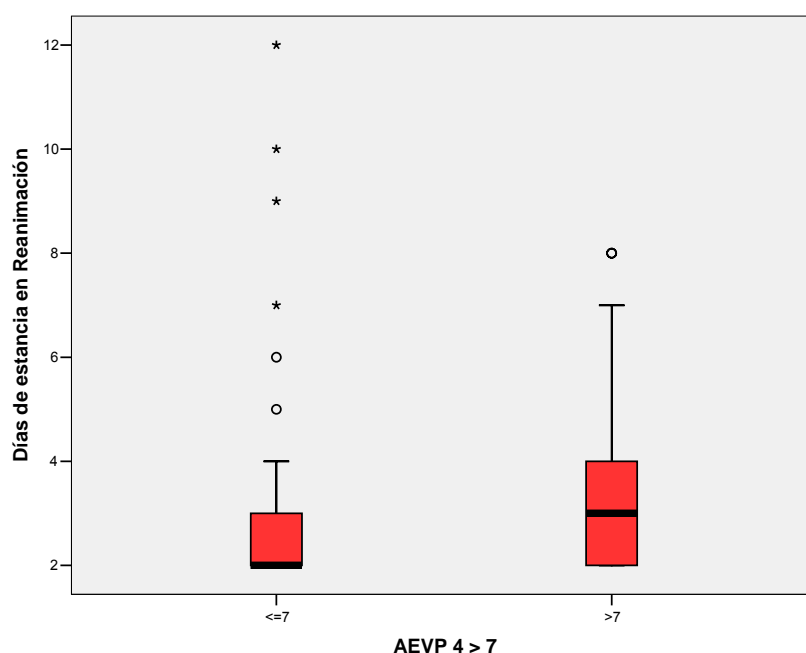
**Tabla 9.** Proporción de pacientes con AEVPI  $\geq 15$  ml/kg según los distintos momentos de medición.



**Figura 17.** Evolución gráfica del AEVP durante todo el estudio en supervivientes y éxitus (p=NS para la evolución en el tiempo entre ambos grupos; p=NS en cada momento puntual).

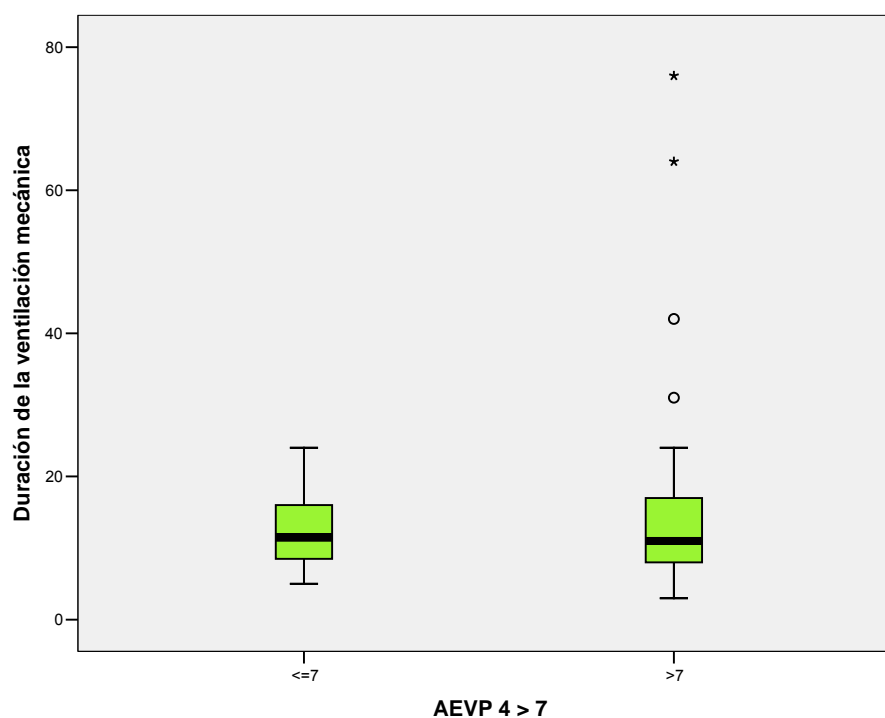
#### 4.3.4. AEVP ELEVADO, ESTANCIA EN URCT Y DURACION DE LA VENTILACION MECANICA

En cuanto a los días de estancia en la unidad de Reanimación, aquellos con un AEVP 4 elevado estaban claramente más tiempo ingresados en esta que los otros (5,3 días (DS 8,4) frente a 3,1 (DS 2,2)) ( $p=0,01$ ).



**Figura 18.** Representación en gráficos de “cajas y bigotes” de los días de estancia en la URCT en dos grupos con un punto de corte en el AEVP de 7ml/kg ( $p=0,01$ ).

Sin embargo, no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las horas de ventilación mecánica, a pesar de estar una media de 36,8 horas (DE 137) intubados el grupo con un AEVP 4 elevado frente a 24,6 horas (DE 47,3).

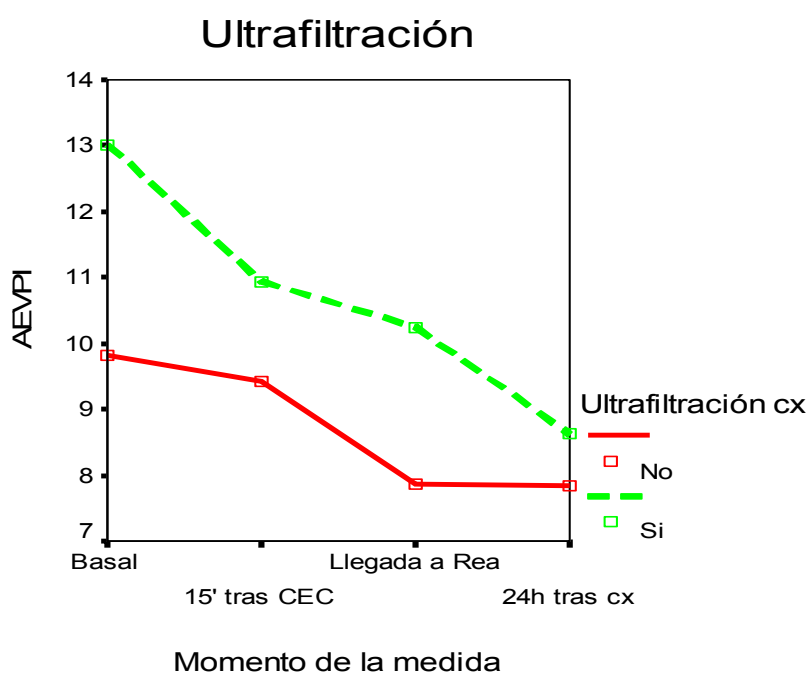


**Figura 19.** Representación en gráficos de “cajas y bigotes” de la duración de la ventilación mecánica en horas en dos grupos con un punto de corte en el AEVP de 7ml/kg.

#### 4.4. MEDIDAS PARA DISMINUIR EL AEVP

De entre todas las intervenciones que se han realizado durante el estudio, la que posiblemente tenga mayor impacto en la disminución del AEVP sea la ultrafiltración (UF) durante la CEC, ya que no solamente elimina agua corporal, sino que además puede que disminuya los mediadores inflamatorios

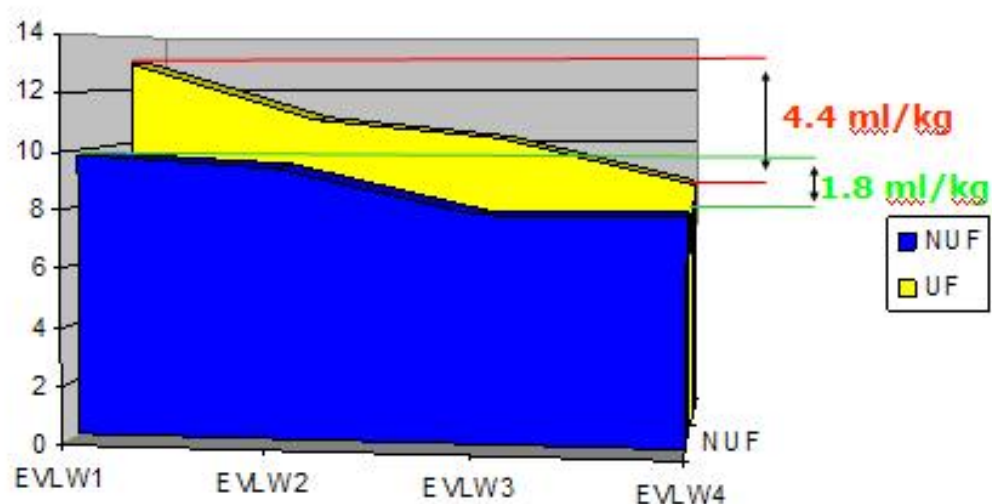
del torrente sanguíneo, y posiblemente ayude a evitar un aumento en la permeabilidad vascular pulmonar. Al aplicar el análisis de la varianza de medidas repetidas encontramos que la evolución del AEVP en el tiempo es distinta según hayan recibido ultrafiltración o no. Al estudiar cada momento por separado se observan diferencias significativas en la medición basal y a la llegada a la URCT ( $p=0,01$ ), siendo una tendencia a la significación estadística en los otros dos momentos de medida ( $p=0,1$ ).



**Figura 20.** Representación gráfica de la evolución del AEVP durante todo el estudio de los pacientes según hayan recibido ultrafiltración durante la CEC (UF) y los que no (NUF) ( $p=0,03$  para la evolución en el tiempo entre los dos grupos,  $p<0,001$  en el momento 1 y en el 3.  $p=0,1$  en el momento 2 y 4).

Resulta obvio que la ultrafiltración durante la CEC se usa en aquellos pacientes con una volemia elevada (y probablemente un AEVP elevado también), pero, ¿influye en el AEVP del paciente o solamente disminuye la volemia de éste? Analizando la diferencia entre AEVP 4 y AEVP 1 podemos ver si la disminución en el AEVP desde el comienzo hasta 24 horas después es mayor en el grupo de ultrafiltración (UF) que en el otro (NUF). En este caso

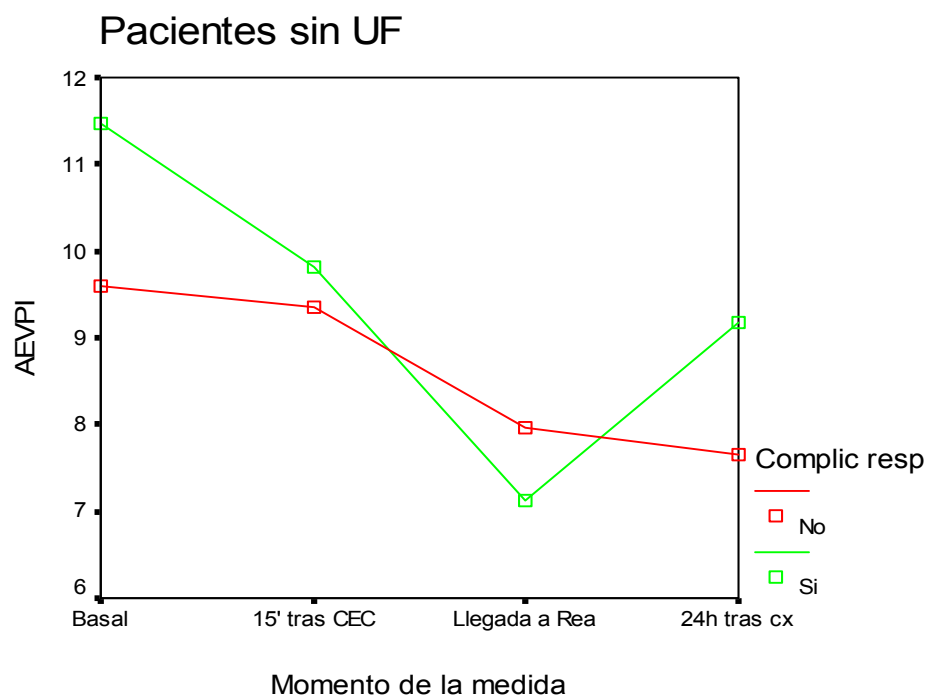
obtenemos que la caída del AEVP es mayor en el grupo UF frente al NUF ( $p=0.006$ ). Existen diferencias en el AEVP-1 entre los que reciben UF (13,5 ml/kg (DS 5,4)) y los que no (9,6 ml/kg (DS 4,0)) ( $p<0,001$ ). EL AEVP-4 en el grupo UF es de 8,6 ml/kg (DS 3,1) frente a 7,8 ml/kg (DS 3) en los NUF.



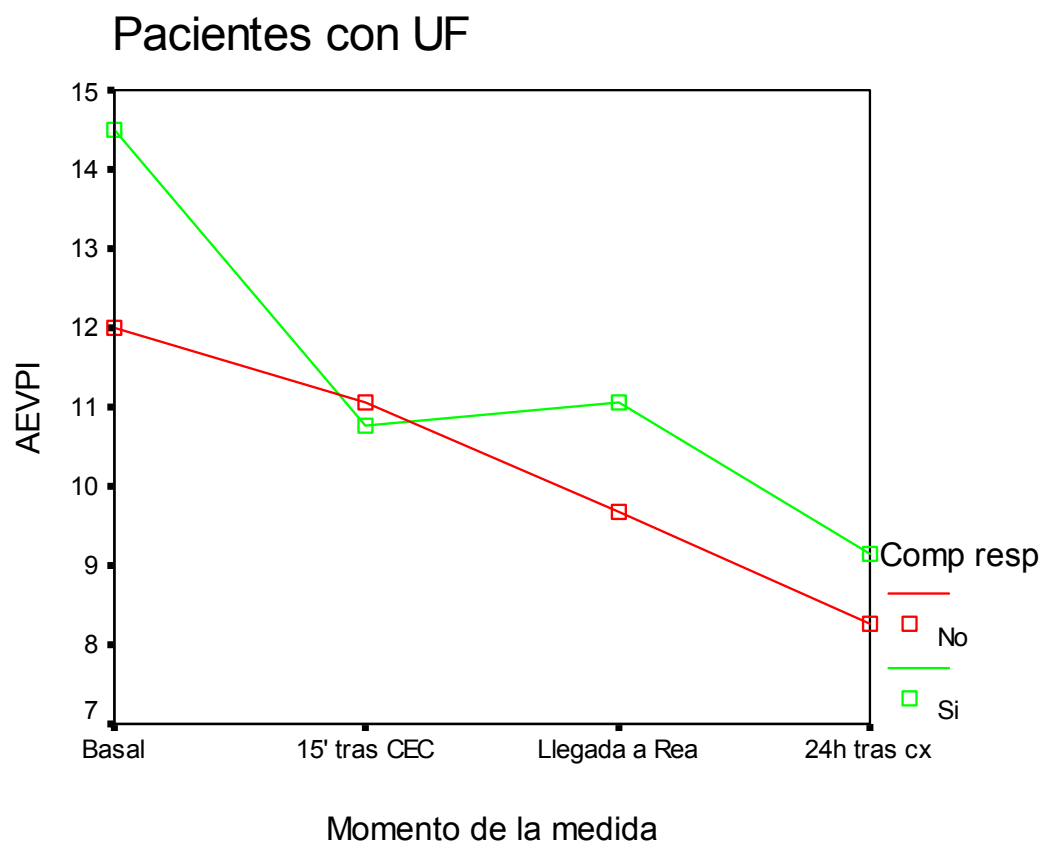
**Figura 21.** Representación gráfica de la evolución del AEVP durante todo el estudio de los pacientes según hayan recibido ultrafiltración durante la CEC (UF) y los que no (NUF) y la diferencia entre el momento 1 y el 4 en ambos grupos ( $p=0,006$ ).



Separando los pacientes en dos grupos, UF (23 (24,21%)) y no UF (62 (75,79%)) encontramos que los que tienen complicaciones respiratorias presentan un AEVPI más elevado en ambos grupos desde el momento basal hasta 24h tras la cirugía.

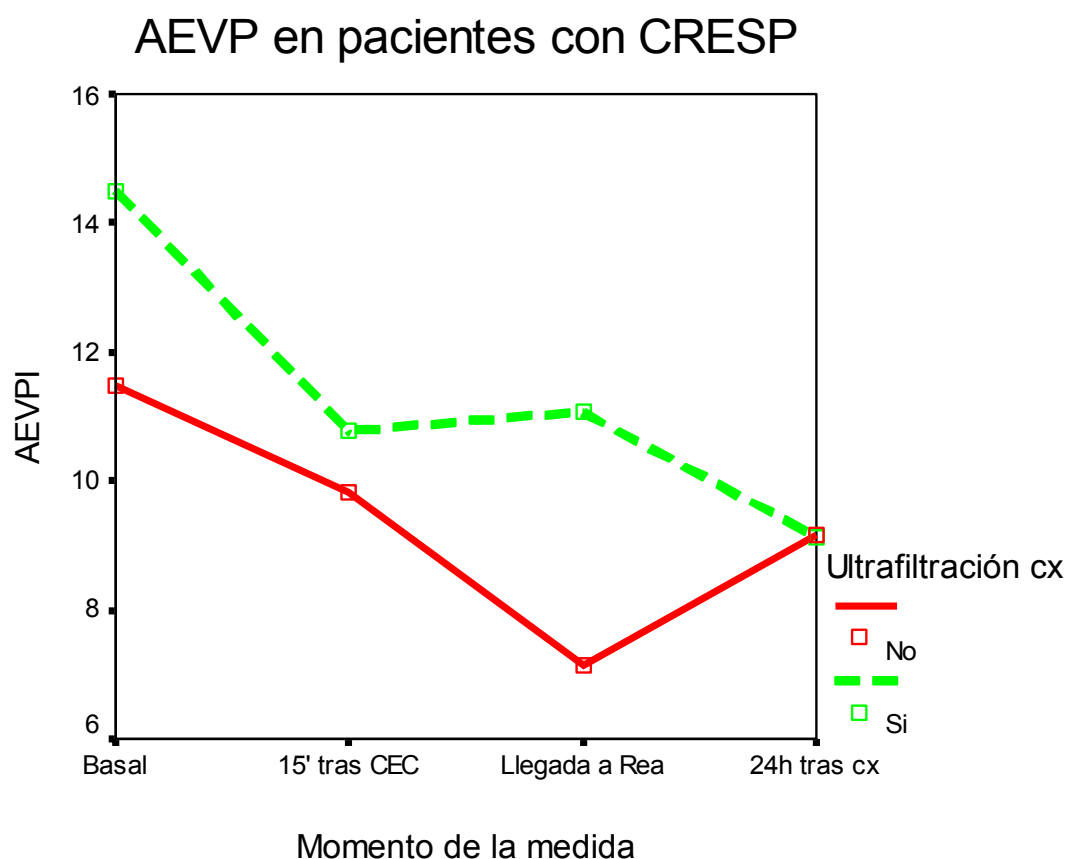


**Figura 22.** Evolución del AEVPI en pacientes que no han recibido ultrafiltración (UF) durante la CEC según hayan tenido o no complicaciones respiratorias ( $p=0,15$  para la variación entre ambos en el tiempo,  $p=0,13$  en la medición basal,  $p=NS$  en el resto).



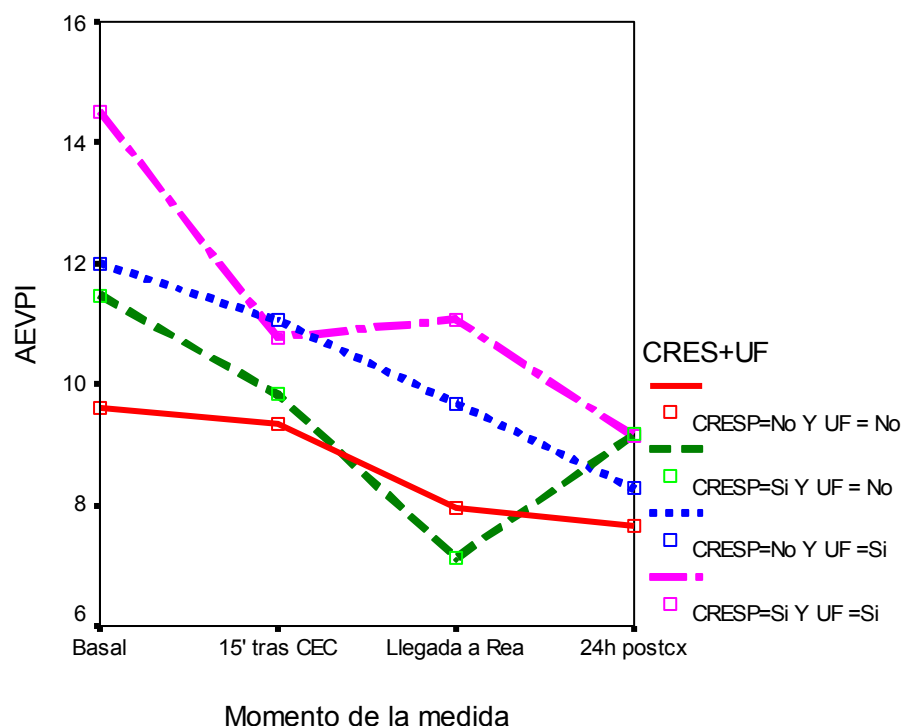
**Figura 23.** Evolución del AEVP en pacientes que han recibido ultrafiltración (UF) durante la CEC según hayan tenido o no complicaciones respiratorias ( $p=NS$  para la variación entre ambos en el tiempo,  $p=0,1$  en el momento basal,  $p=NS$  en el resto de los momentos).

Separando los pacientes en aquellos que tienen complicaciones respiratorias (CR) frente a los que no (NCR), analizamos el AEVP en los UF y NUF. Sorprendentemente, el grupo con CR no tiene diferencias significativas en el AEVP-4, haya tenido UF o no.



**Figura 24.** Evolución del AEVP en pacientes que han tenido complicaciones respiratorias según hayan recibido o no ultrafiltración (UF) durante la CEC ( $p=0,09$  para la variación entre ambos en el tiempo;  $p=0,1$  en la medición basal,  $p=0,05$  a la “llegada a reanimación”).

Al aplicar un análisis para las varianzas repetidas (ANOVA) con un factor con cuatro categorías para analizar la evolución del AEVP combinando los grupos UF (Si/No) y CR (Si/No) encontramos que existe una variación en el tiempo en los valores del AEVP ( $p<0,001$ ) y que la evolución de los valores del agua difiere según los cuatro grupos del estudio ( $p=0,043$ ).



**Figura 25.** Evolución del AEVP en pacientes según hayan tenido o no ultrafiltración durante la CEC (UF) y según hayan presentado complicaciones respiratorias (CRES).

Dado que los datos pasan a ser de una mayor complejidad, voy a exponer las diferencias según al momento de medida, así tenemos que:

1. En la medida basal, encontramos que el AEVP es claramente mayor en los pacientes con CR que además han recibido UF (9 individuos en total), frente a los que no han tenido CR ni han recibido UF (59 pacientes) ( $p < 0,05$ ).
2. A los 15 minutos de la salida de bomba (CEC) no encontramos diferencias significativas entre ninguno de los cuatro grupos.
3. Cuando el paciente llega a la reanimación (aproximadamente unas 2 horas después de la anterior medida), encontramos de nuevo diferencias en los dos grupos anteriores, es decir, los que tienen CR

y además habían recibido UF y los que no tienen CR y además no tuvieron UF durante la CEC ( $p < 0,05$ ).

4. Por último, a las 24h de la intervención quirúrgica, no encontramos diferencias significativas entre los cuatro grupos.

Grupo	Momento	Media	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inf	Límite sup
No CR No UF	1	9,6	8,5	10,7
	2	9,3	8,3	10,3
	3	7,9	7,0	8,8
	4	7,6	6,8	8,4
Si CR No UF	1	11,4	8,4	14,4
	2	9,8	7,1	12,4
	3	7,1	4,7	9,5
	4	9,1	6,9	11,3
No CR Si UF	1	12,0	9,6	14,3
	2	11,0	8,9	13,1
	3	9,6	7,7	11,5
	4	8,2	6,5	9,9
Si CR Si UF	1	14,5	11,6	17,3
	2	10,7	8,2	13,2
	3	11,0	8,7	13,3
	4	9,1	7,0	11,1

**Tabla 10. Media e intervalo de confianza al 95% del AEVP según hayan recibido ultrafiltración (UF) o no y hayan presentado complicaciones respiratorias (CR).**

A la hora de agrupar los resultados según los pacientes hubieran recibido UF o presentado CR para valorar si hay diferencias significativas entre los cuatro momentos de medida, encontramos los siguientes datos:

1. En pacientes sin UF y sin CR, encontramos una disminución significativa del AEVP entre la medida basal y a las 24 horas tras la cirugía.
2. En pacientes sin UF que hicieron CR, no encontramos diferencias en ninguno de los cuatro momentos, probablemente por tener una muestra demasiado pequeña (n=8 pacientes)
3. En pacientes con UF que sin embargo no tuvieron CR, encontramos una disminución significativa del AEVP entre la medida basal y la realizada a las 24h tras la cirugía.
4. En los pacientes que tuvieron CR a pesar de la UF, encontramos una disminución significativa del AEVP entre el momento basal y el último de todos.

#### **4.5. ESTUDIO DE LOS POSIBLES GRUPOS CON UN AEVP BASAL ELEVADO.**

Ya que hemos observado que un AEVP elevado se asocia con más complicaciones pulmonares, tal vez sería interesante identificar los grupos de pacientes en los que es más probable encontrar un AEVP basal alto. Así, cuando dividimos los pacientes en dos grupos, obtenemos que el AEVP basal (AEVP-1) en los hombres es de 9,7 (DS 3,9), mientras que en las mujeres es de 11,8 (DS 5,34) ( $p=0,03$ ). Sin embargo, al investigar otros posibles antecedentes que pudieran tener las pacientes del sexo femenino que pudiera estar sesgando esos resultados, encontramos que existe un mayor número de

patología mitral (el 61,59% de todas las mitrales intervenidas eran mujeres ( $p=0,001$ )), no encontrando diferencias estadísticamente significativas en otros antecedentes que podrían justificar este hecho, como pueden ser la fibrilación auricular, insuficiencia renal, o una fracción de eyección (FE) menor o igual de 50% (de hecho los hombres representan el 81,81% de los pacientes con mala FE ( $p=0,13$ )).

Si analizamos el AEVP basal según la patología que les lleva a la intervención quirúrgica tenemos fundamentalmente tres grupos: cirugía aórtica (33 pacientes), mitral (27 pacientes), mixta (aórtica y mitral) (12 pacientes y coronariopatías (23 pacientes). Así, tenemos que en ninguno de los grupos tenemos diferencias significativas en el AEVP basal, probablemente por un escaso número de pacientes. Sin embargo, cuando juntamos todos los intervenidos de valvulopatía mitral o de aórtica, obtenemos que el AEVP-1 en los mitrales es de 12,9 ml/kg (SD 4,65) frente a 9 ml/kg (SD 4) en el resto de los intervenidos ( $p<0,001$ ).

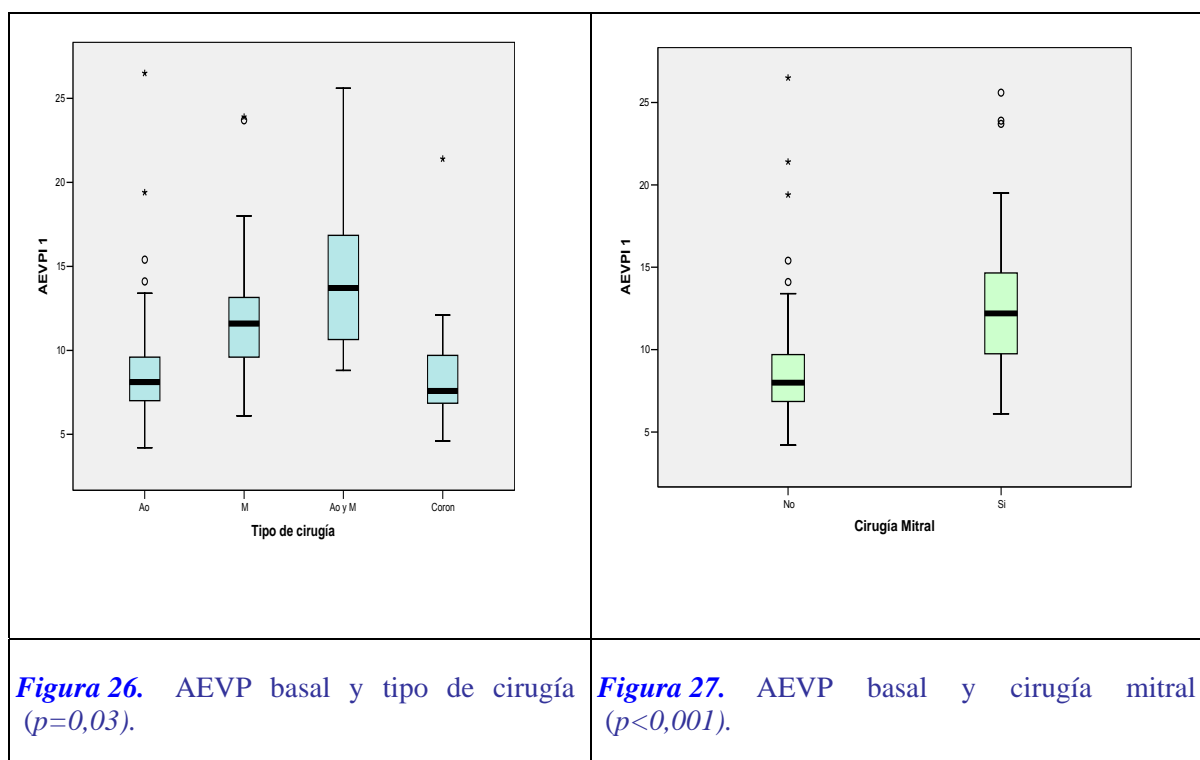
Dado que esta posible arritmia puede aumentar el AEVP por no tener una contracción efectiva de la aurícula, lo siguiente que analizamos es el agua basal en los pacientes que la presentan. Cuando el paciente tiene una fibrilación auricular previa a la cirugía, el AEVP-1 es de 12,8 ml/kg (DS 5,3), mientras en que los que no hay tal arritmia, el AEVP basal es de 9,7 ml/kg (DS 4)  $p=0,003$ .

Otros antecedentes que otros autores han intentado relacionar con un AEVP elevado son el enolismo<sup>(150)</sup>, pero en nuestro grupo no se observan diferencias significativas, probablemente por un escaso número de pacientes (solamente tres de los 95). Dado que el AEVP puede deberse a un déficit en la eliminación del agua corporal total, otro tipo de pacientes que podrían tenerlo elevado basalmente son los pacientes con insuficiencia renal, así obtenemos una media en el AEVP-1 de 13 ml/kg (DS 5,2) si tienen fallo y 10,3 ml/kg (DS 4,5) si no, pero solamente obtenemos una "tendencia" a esta diferencia ( $p=0,15$ ), probablemente por ser un número escaso de pacientes. No se

encontraron diferencias significativas en el grupo que presentaban fracción de eyección cardíaca baja en la ecografía preoperatoria y los de la tenían dentro de los límites normales.

#### 4.6. AGUA EXTRAVASCULAR PULMONAR Y TIPO DE CIRUGÍA

Dado que los pacientes con complicaciones pulmonares tienen un AEVP mayor, sería interesante encontrar el grupo de pacientes con un agua basal elevada previo a la cirugía. Si analizamos los pacientes por tipo de cirugía encontramos una media aumentada en todos los intervenidos de patología valvular mitral, tanto si esta es la única válvula intervenida como si está asociada a la válvula aórtica en el mismo acto quirúrgico, no encontrando este resultado en los otros tipos de cirugía. Si agrupamos a pacientes con intervención mitral independientemente de su asociación a otra válvula obtenemos una media del AEVP-1 de 12,9 ml/kg (DE 4,6) frente al 9,0 ml/kg (DE 4,0) ( $p<0,01$ ) del resto de los pacientes.

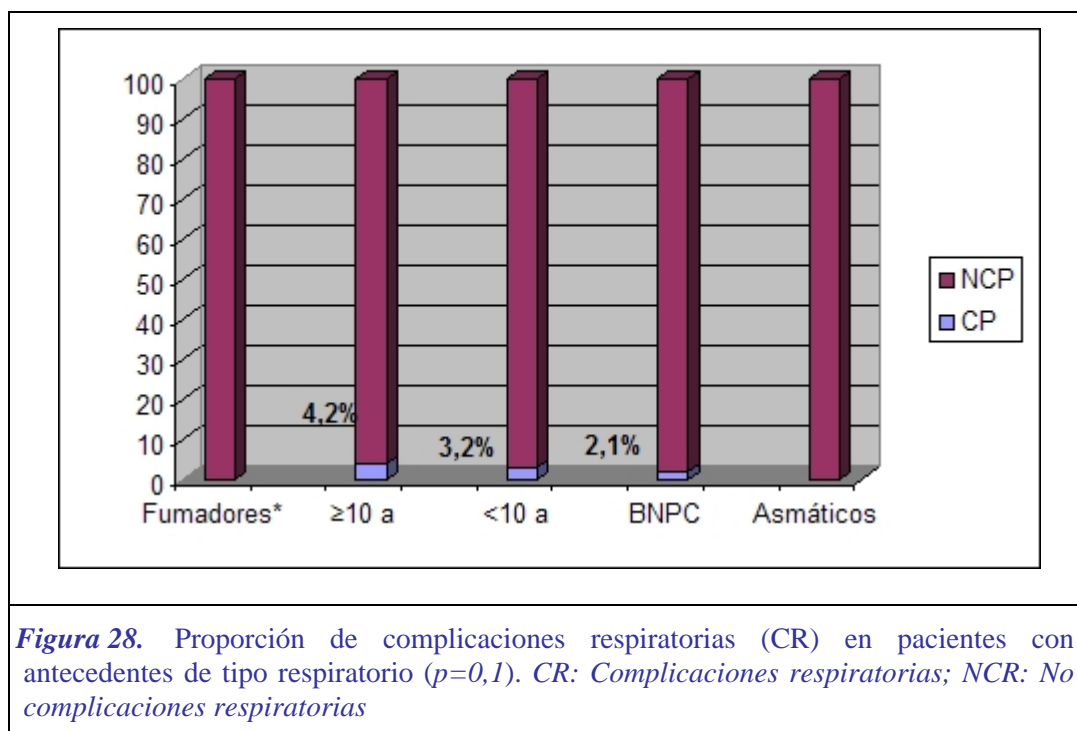




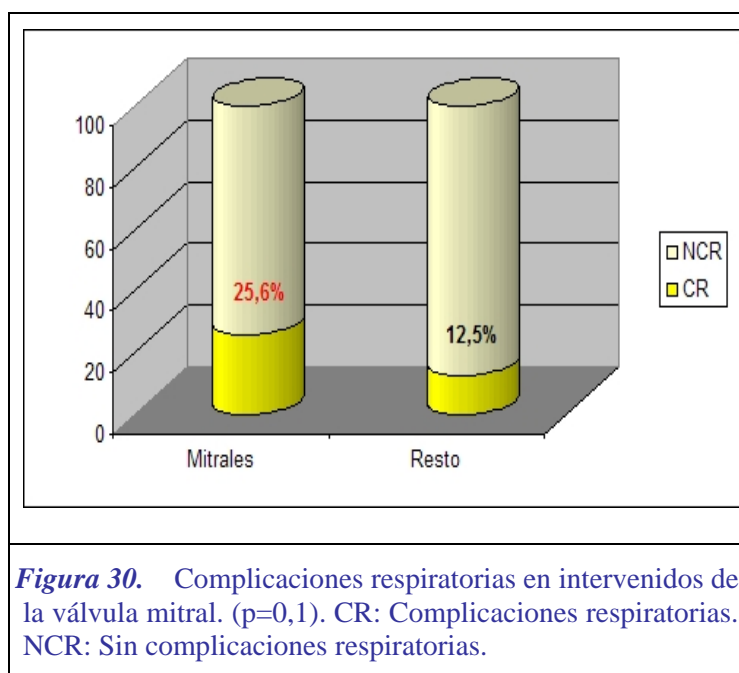
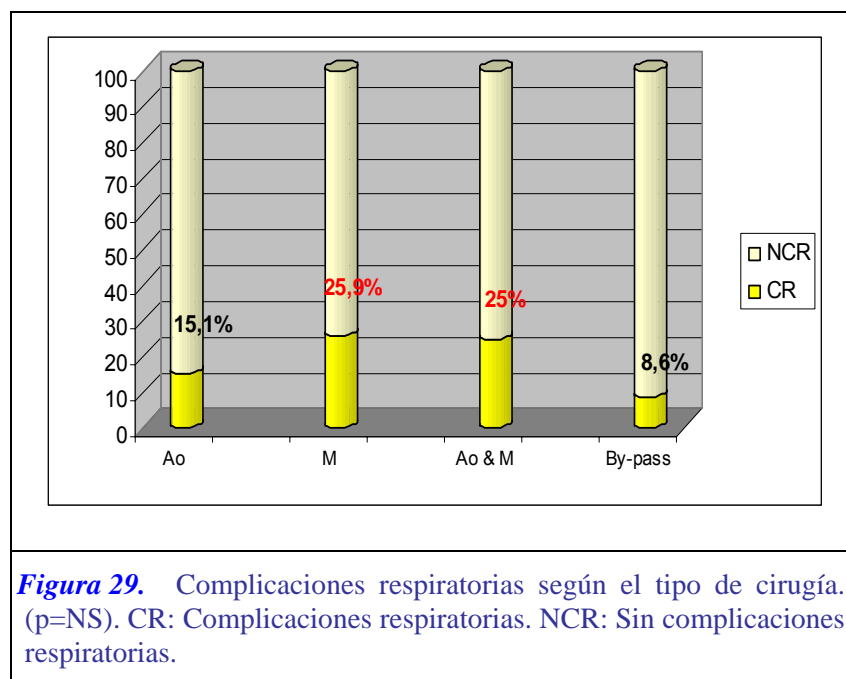
Tipo de cirugía	Media	Desviación estándar	Significación estadística
Aórticos puros	9,3 ml/kg	4,4 ml/kg	<0,05
Mitrales puros	12,2 ml/kg	4,5 ml/kg	<0,05
Ao y M en misma cx	14,3 ml/kg	4,8 ml/kg	<0,05
Coronarios	8,5 ml/kg	3,3 ml/kg	<0,05

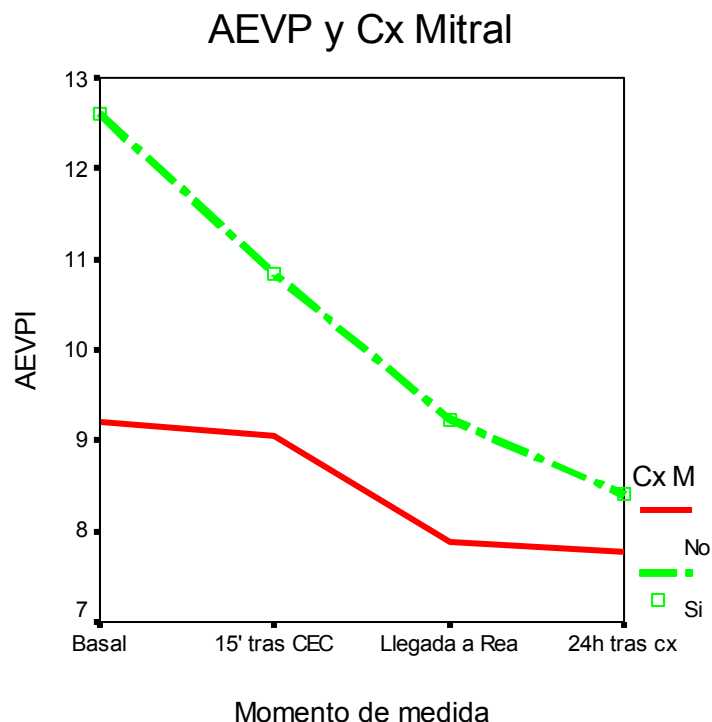
**Tabla 11. Media y desviación estándar del AEVP según el tipo de cirugía.**

Sin embargo, el aumento de las complicaciones pulmonares en la patología mitral puede estar sesgado si aquellos con más complicaciones resultan tener antecedentes de tipo respiratorio en mayor proporción que el resto de los pacientes. Así, analizamos la proporción de pacientes que presentan complicaciones respiratorias en aquellos con antecedentes personales relacionados con el aparato respiratorio. Resulta llamativo encontrar que la mayoría de los que tienen antecedentes de tipo respiratorio (46 pacientes (48,4% del total)) no presentan sin embargo complicaciones de este tipo en el postoperatorio (únicamente 7 de estos las tuvieron (7,4%)), pero sin embargo estas diferencias no son estadísticamente significativas, probablemente por un escaso número de pacientes con complicaciones. Ningún asmático o fumador tuvo complicaciones, y del resto de los subgrupos llama la atención que el mayor porcentaje de enfermos con complicaciones respiratorias posteriormente lo forman los que dejaron de fumar hace más de diez años.



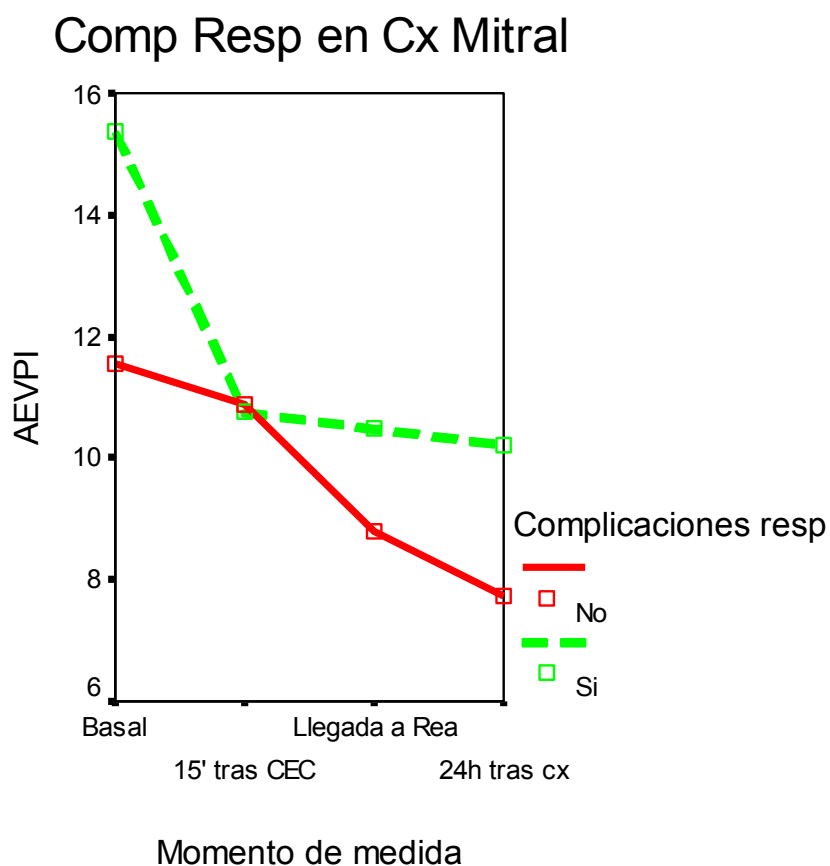
De todo lo anterior de momento se extrae que un AEVP elevado se asocia a mayor riesgo de padecer complicaciones respiratorias y que además los pacientes intervenidos de patología mitral presentan un AEVP más elevado que el resto, pero, ¿es posible que los pacientes con patología mitral presenten más complicaciones respiratorias que el resto y esto además sea un sesgo del estudio? Evaluando el tipo de cirugía por separado no se encuentran diferencias significativas a la hora de presentar este tipo de complicaciones, incluso a la hora de analizar todos los intervenidos de la válvula mitral, con o sin asociación de la válvula aórtica, a pesar de que la patología mitral parece asociarse a mayor incidencia de complicaciones de tipo respiratorio.





**Figura 31.** Evolución del AEVP en pacientes según hayan sido intervenidos de la válvula mitral ( $p=0,003$  para la evolución en el tiempo,  $p=0,001$  en la medida 1 y 2,  $p=0,02$  en 3,  $p=NS$  en 4).

Como se observa en la gráfica, los intervenidos de sustitución mitral tuvieron en todo momento el AEVP más elevado que el resto de pacientes, sobre todo en la medida basal preoperatoria ( $p<0,001$ ). Existe una disminución importante de la media del AEVP en el momento 4 con respecto al 1 (4,5 ml/kg frente a 1,3 ml/kg en los no mitrales), dato que puede justificarse porque la mayoría de estos pacientes recibieron ultrafiltración (41% vs 12,5% de los no mitrales) ( $p=0,001$ ).



**Figura 32.** Evolución del AEVP según hayan tenido complicaciones respiratorias en pacientes sometidos a cirugía mitral ( $p=0,42$  para la evolución en el tiempo;  $p=0,05$  en el momento basal,  $p=0,2$  en el momento 4,  $p=NS$  en el 2 y 3).

#### 4.7. RELACION DEL AEVP CON PROTEÍNAS PLASMÁTICAS, OSMOLARIDAD, TAM, $PO_2/FIO_2$ , TIEMPO DE CEC Y TIEMPO DE ISQUEMIA.

Otras cuestiones que surgen a raíz de los resultados obtenidos son: ¿qué otros factores se asocian con un AEVP elevado? Existe relación entre la osmolaridad, presión oncótica o tensión arterial? ¿Mayor AEVP implica peor coeficiente  $pO_2/FiO_2$ ? ¿Mayor tiempo de isquemia o de CEC implica

empeoramiento en el AEVP del paciente y por consiguiente aumenta las complicaciones pulmonares?

Para conocer la asociación entre dos variables cuantitativas aplicamos la correlación lineal de Pearson y así obtener el coeficiente R. El valor de los resultados varía entre -1 y +1, siendo una asociación negativa (es decir, cuanto más aumenta una variable más disminuye la otra) cuando se acerca a -1 y positiva (a medida que aumenta el valor de una variable aumenta también la otra) cuando ocurre lo contrario. Cuando el coeficiente de correlación "R" se encuentra próximo a 0 se descarta que exista asociación entre ambas variables.

En primer lugar se analizó la posible relación de la creatinina con el AEVP, dado que posiblemente un paciente con insuficiencia renal crónica tenga más probabilidades de tener un AEVP elevado. Lo ideal sería haber comparado el aclaramiento de creatinina con el AEVP, dado que el valor aislado de ésta puede estar afectado por múltiples situaciones, pero dado que el objetivo de este estudio no era ese únicamente fue posible recoger el valor de la creatinina en plasma mediante un análisis de sangre rutinario. La posible asociación se analizó en los momentos 1 y 4 del estudio, es decir, en el análisis preoperatorio y a las 24 horas de la cirugía, dado que los otros dos momentos se encuentran muy cercanos a la CEC, que implica gran recambio de líquidos con manipulación importante durante la CEC y podría producir sesgos. En ambos casos el coeficiente de correlación de Pearson es muy cercano a 0 ( $R=0,14$  en el momento basal (NS) y  $R=0,24$  ( $p=0,01$ ) a las 24 horas tras la intervención).

De igual manera se estudiaron otras variables como la osmolaridad plasmática podría disminuir la salida del agua hacia el espacio extravascular y así sesgar los resultados, pero el coeficiente sigue igualmente muy cercano a 0 y no es estadísticamente significativo. Otras variables a estudio son el nivel de proteínas plasmáticas (por su efecto en la presión oncótica) y la tensión arterial media, ya que un aumento de la primera disminuiría teóricamente el paso de agua al espacio extravascular y en la segunda ocurriría lo contrario. Sin

embargo el resultado es similar al anterior, coeficiente muy próximo a 0 y no significativo, por lo que en principio se puede concluir la no relación entre estas variables.

Variables	Coef de corr. (R)	Significación (p)
AEVP 1 y Creatinina 1	0,14	NS
AEVP 4 y Creatinina 4	0,24	0,01
AEVP 1 y Osmolaridad 1	0,02	NS
AEVP 4 y Osmolaridad 4	-0,06	NS
AEVP 1 y Prot. Totales 1	-0,05	NS
AEVP 4 y Prot. Totales 4	-0,03	NS
AEVP 1 y TAM 1	-0,06	NS
AEVP 4 y TAM 4	-0,07	NS

**Tabla 12. Coeficiente de correlación del AEVP en el momento basal y a las 24 h de la cirugía comparándola con la creatinina plasmática, osmolaridad plasmática, proteinemia y tensión arterial media.**

Durante la intervención quirúrgica y en las 24 horas posteriores se recogieron todos los datos relacionados con la infusión de sueros, pérdidas en el aspirador de campo y volumen ultrafiltrado, pudiéndose calcular los balances desde el comienzo de la intervención hasta la llegada a la URCT y durante las primeras 24 horas posteriores. De esta manera se analizó la posible correlación entre los balances y la diferencia en la evolución del AEVP, primero entre el AEVP-3 y el basal y luego entre el AEVP-4 y el AEVP-3. La correlación entre el balance de quirófano y la diferencia entre el AEVP-3 y el AEVP-1 muestra una tendencia a la significación estadística ( $p=0,15$ ), con un coeficiente bajo ( $R=0,14$ ), encontrando datos similares entre el balance en las primeras 24 horas y la diferencia entre el AEVP-4 y el AEVP-3 ( $p=0,08$ ;  $R=-0,2$ ), aunque con un coeficiente negativo.

Variables	Coef de corr. (R)	Significación (p)
AEVP 3-1 y balance quirófano	0,14	0,15
AEVP 4-3 y balance 24h	-0,2	0,08

**Tabla 13.** Coeficiente de correlación entre el AEVP y los balances de líquidos en quirófano y durante las primeras 24 horas de su estancia en la URCT.

En otros estudios<sup>(150;151)</sup> se ha encontrado una relación entre la  $pO_2/FiO_2$  y el AEVP. Sin embargo, no es el caso en este trabajo, aunque sea estadísticamente significativo en el momento 4 (a las 24 h de la cirugía). Como es sabido, un aumento en el pH sanguíneo aumenta la permeabilidad vascular pulmonar, así como una circulación extracorpórea (CEC) prolongada y así sesgar los resultados teóricamente, aunque analizando todas variables no se observa asociación alguna.

Variables	Coef de corr. (R)	Significación (p)
AEVP 1 y $pO_2/FiO_2$ 1	-0,03	NS
AEVP 4 y $pO_2/FiO_2$ 4	-0,17	0,09
AEVP 1 y pH1	0,1	NS
AEVP 4 y pH4	-0,008	NS
AEVP 4 y t° de isquemia	-0,06	NS
AEVP 4 y t° de CEC	-0,07	NS
AEVP 4 y IFC 4	-0,19	NS

**Tabla 14.** Coeficiente de correlación del AEVP en el momento basal y a las 24 h de la cirugía comparándola con la  $pO_2/FiO_2$ , pH plasmático, tiempo de isquemia y de circulación extracorpórea (CEC) e índice de función cardíaca (IFC).



Para finalizar este apartado nombrar el significado del índice de función cardíaca (IFC), un valor obtenido de la razón entre el índice cardíaco y el volumen de las cuatro cavidades cardíacas en la diástole como indicador de precarga. Este valor podría ser un equivalente de la contractilidad cardíaca, por lo que un IFC bajo podría repercutir indirectamente en el AEVP, así que analizamos el coeficiente de correlación en el momento 4 para evitar los posibles sesgos por valvulopatía. Los resultados son similares a los previos, es decir, no hay relación alguna entre estas variables.

## ***5. DISCUSIÓN***

### 5.1. AEVP Y COMP RESP

Se realizó el estudio en 108 pacientes, desechándose 13 por imposibilidad de introducir el catéter femoral necesario para la medición de todos los valores anteriormente expuestos, mostrando en esta tesis los resultados obtenidos con los 95 restantes. No había diferencias entre ambos sexos ni entre los tipos de cirugía, teniendo la mayor parte de éstos un riesgo elevado según la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA III (78,9%) y ASA IV (7,4%)), como suele ocurrir en este tipo de pacientes, presentando una buena fracción de eyección (>50%) la mayor parte de ellos (75,7%).

La media del AEVP de todos los pacientes de nuestro grupo era elevada ( $10,6 \pm 4,6$  ml/kg), y progresivamente fue disminuyendo hasta acercarse hasta lo considerado hasta ahora como valores normales<sup>(148;149)</sup> ( $8 \pm 3$  ml/kg), hecho que explica en primer lugar que los pacientes lleguen a la cirugía con cierto grado de edema pulmonar que provoca la clínica de disnea y que tras la reparación quirúrgica comienza la mejoría del cuadro. El porcentaje de complicaciones respiratorias en nuestro estudio fue del 17,9%, teniendo lesión pulmonar aguda el 4,2%, SDRA el 8,4%, insuficiencia respiratoria aguda el 2,1% y neumonía el 6,3% del total de pacientes. En otros estudios la incidencia varía desde un 12% con lesión moderada a un 1,3% que llegan a desarrollar SDRA<sup>(152-154)</sup>. La incidencia en nuestro estudio de SDRA es mayor, y sorprendentemente más elevada que la de LPA, hechos que pueden explicarse por el escaso número de pacientes que presentaron este tipo de complicaciones. Podría pensarse que éstas se presentarían principalmente en pacientes que tuviesen antecedentes de patología respiratoria, pero llama la atención el hecho de que únicamente un 20% presentaban broncopatía obstructiva crónica y que la mayoría o habían abandonado el hábito tabáquico

hace más de 10 años o no habían fumado nunca (88,4% del total), a pesar de que un 24,21% de las intervenciones por fueron por cardiopatía isquémica. De los que tenían antecedentes respiratorios únicamente presentaron complicaciones el 15,2%, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas con el grupo que no tenían tales antecedentes, datos que vienen a corroborar otros estudios que buscan una explicación a la fisiopatología del daño pulmonar que ocurre típicamente tras la circulación extracorpórea<sup>(117;152;154-157)</sup>.

Llama la atención el hecho de que los pacientes con complicaciones respiratorias presentan un AEVP mayor durante la evolución de todo el estudio, presentando diferencias significativas en el momento basal y a las 24 horas de la cirugía, invitando a pensar que este valor puede estar indicando cierto riesgo de desarrollar este tipo de complicaciones. A la hora de establecer un punto de corte para utilizarlo como un predictor de éstas, éste se obtiene en 10,6 ml/kg en la medida basal, valor elevado para lo que se ha publicado hasta ahora como normal<sup>(148;149)</sup>. Esta "sobrevaloración" puede ser debida a dos hechos:

1. Que los pacientes llegan con cierto grado de edema pulmonar y por eso presentan una clínica que les obliga a ser intervenidos. Si la mayoría de éstos tienen un AEVP elevado probablemente presenten complicaciones únicamente aquellos con niveles más altos de agua.
2. Que al presentar la mayoría de ellos valvulopatía (75,78% de la muestra) el tiempo en detectarse el suero frío en aorta abdominal sea mayor por "recircular" dentro de las cavidades cardíacas. Dado que el AEVP es un parámetro calculado a partir del gasto cardíaco y el tiempo que tarda en detectarse el suero distalmente, si la curva de termodilución es más alargada puede que el monitor calcule un AEVP mayor del que realmente tiene el individuo. Hasta el momento no

hay ningún artículo publicado que haya validado los datos en pacientes con valvulopatía, aunque esta misma teoría puede hacer suponer que el gasto cardíaco calculado sea de nuevo menor al real del paciente y el AEVP estimado sea, por el contrario, fiable.

Sin embargo el punto de corte obtenido por la curva ROC a las 24 horas de la intervención resulta ser de 6,95 ml/kg, valor que se acerca a los 7 ml/kg considerados por la comunidad científica como punto de corte para establecer el criterio de edema pulmonar<sup>(148;149)</sup>. La incidencia de complicaciones respiratorias era del 13% en aquellos con un AEVP elevado (mayor de 7 ml/kg), 2,4 veces más que en aquellos con un AEVP normal, lo que lleva a pensar que un valor elevado puede estar indicando cierto daño pulmonar. Martin y sus colaboradores<sup>(150)</sup> plantearon una hipótesis similar en sépticos, pensando que la insuficiencia respiratoria que se presenta a veces en este tipo de pacientes se relaciona con cierto daño pulmonar provocado por la respuesta inflamatoria y que éste podría ser detectado, antes de que se observase en la radiografía de tórax, mediante la medición del AEVP. Estos autores encontraron que existía una relación significativa pero moderada de la  $pO_2/FiO_2$  con el AEVP ( $r_2 = 0,27$ ,  $p < 0,001$ ), así como con la radiografía de tórax ( $r_2 = 0,28$ ,  $p < 0,001$ ) y el índice de lesión pulmonar ( $r_2 = 0,18$ ,  $p < 0,001$ ). Además la media del AEVP para los pacientes con sepsis que no habían desarrollado SDRA era de 7,7 ml/kg, existiendo un aumento en el riesgo de mortalidad en aquellos pacientes con un AEVP elevado (50% frente al 17%,  $p = 0,2$ ). La media del AEVP en aquellos pacientes sépticos que desarrollaron posteriormente SDRA era de 12 ml/kg y además se mantuvo más elevada en el tiempo que aquellos que no se complicaron con este síndrome. Aquellos pacientes con SDRA que mantuvieron valores más bajos de AEVP de manera mantenida redujeron la mortalidad en un 27%.

Las conclusiones de Martin GS y col.<sup>(150)</sup> se asemejan a los datos obtenidos en esta tesis. Ellos piensan que la cantidad de AEVP se correlaciona con otros indicadores de "daño pulmonar" (relación  $pO_2/FiO_2$ , índice de lesión pulmonar y radiografía pulmonar) y además creen que debería incluirse el valor del AEVP entre los criterios de SDRA. La razón es que la mitad de sus pacientes estuvieron lo suficientemente hipoxémicos como para diagnosticar SDRA pero no tuvieron cambios en la radiografía de tórax. Incluso un 27% de los que cumplían todos los criterios de SDRA no tenían un AEVP elevado y tuvieron mayor supervivencia que los que sí. Además, en su trabajo, un AEVP elevado no estaba necesariamente precedido por un balance positivo en los pacientes que no tenían SDRA. Sus hallazgos tienen implicación diagnóstica y pronóstica en los pacientes con sepsis severa. Ya que la acumulación de agua en el espacio extravascular es el rasgo distintivo del SDRA, el hecho de que el 57% de los pacientes con sepsis severa sin clínica de SDRA tengan un AEVP elevado, sugiere que éstos presentan una forma de daño pulmonar sin reconocer hasta ahora. Los criterios diagnósticos de SDRA establecidos en la Conferencia de Consenso de la Sociedad Torácica Americana y la Sociedad Europea de Medicina Intensiva pueden no ser sensibles a ciertas formas subclínicas de distrés debido a la variabilidad en la interpretación de la radiografía de tórax y a la mayor sensibilidad del AEVP para detectar el edema pulmonar<sup>(150;158)</sup>.

## 5.2. MORTALIDAD

En esta Memoria se observa que, a pesar de presentar una buena fracción de eyección el 77,89% de los pacientes intervenidos con circulación extracorpórea (74 de 95) presentaban un agua extravascular pulmonar basal por encima de 7 ml/kg, valor considerado hasta ahora como límite alto de la normalidad<sup>(148;149)</sup>. Llama la atención el hecho de que, pesar de partir de valores similares de AEVP al comienzo del estudio (*fig.15*) los pacientes que

sobrevivieron tuvieron un descenso más marcado del AEVP que los pacientes que fallecieron, aunque no esta diferencia no es estadísticamente significativa. Basándonos en los artículos escritos anteriormente por Sturm<sup>(63)</sup> y Sakka<sup>(17)</sup> según nuestro análisis encontraríamos una mortalidad comprendida entre un 30 y un 35% en los pacientes con AEVP mayor de 10 ml/kg, pero estos datos no concuerdan con los obtenidos en nuestro estudio. Es cierto que los pacientes con AEVP por encima de 10 ml/kg en cualquiera de los momentos posteriores a la agresión quirúrgica tienen un aumento de la mortalidad, pero este llega a ser solamente de un 9,4% frente a un 3,9% (NS). Esto puede ser debido fundamentalmente a los siguientes motivos:

1. Por tener una muestra excesivamente escasa (sólo seis exitus en los 95 pacientes).
2. Por tener una probabilidad menor de exitus preoperatoria. Probablemente la mortalidad esperada en nuestro grupo sea menor a la de los pacientes que ellos estudian, dato que no podemos comparar debido a que el APACHE es un score predictivo asociado a enfermedades médicas y no existe un estándar predictivo para todos los tipos de cirugía cardíaca. El más usado en este tipo de pacientes es el EUROSCORE, pero está dirigido fundamentalmente a pacientes con coronariopatía y las variables necesarias para su cálculo no han sido recogidas en este estudio.
3. Por tener una medición errónea, según han postulado algunos autores, que han propuesto aplicar una corrección de 1 ml/kg para todas aquellas medidas que se encuentren por encima de 7 ml/kg<sup>(72)</sup>. Sin embargo, aunque aplicando esta nueva corrección a nuestros datos la mortalidad aumenta ligeramente (8,2% de exitus frente a 3,1% de los que tienen un AEVP por

debajo de 9 ml/kg) (NS), seguimos teniendo unos resultados que no concuerdan con lo descrito por Sakka y col. Cabe señalar que se encuentra una mayor estancia en la Unidad de Reanimación (4,9 días (DS 7,5) si AEVP>9 ml/kg frente a 2,8 (DS 1,4)), aunque esta diferencia simplemente marca una "tendencia" a la significación estadística ( $p=0,13$ ).

Otras posibles causas que pueden justificar esta discordancia en los resultados podría ser el hecho de que es posible que la monitorización del AEVP en los pacientes con SDRA no sea lo suficientemente segura como se ha postulado en algunos artículos<sup>(89)</sup>. De hecho, aunque solamente un 13,3% de su muestra correspondía a pacientes con esta patología pulmonar, es posible que entre todos los pacientes con sepsis (51,74% del total) exista un cierto grado subclínico de lesión pulmonar que no fue detectada con los criterios habituales de SDRA y que a lo mejor pudieron sesgar el estudio al no ser lo suficientemente exacta esta monitorización. De todas formas, como expuse en la introducción de esta tesis, según el estudio de Roch y col.<sup>(87)</sup>, el tipo de lesión pulmonar que provoca una infravaloración del AEVP es la lesión pulmonar directa, mientras que la indirecta ofrece una medida bastante exacta de ésta. En concreto, observaron que la técnica de doble indicador no era capaz de recoger un incremento del AEVP en el 65% de los animales en los que se determinó la presencia de edema pulmonar mediante gravimetría después de la instilación de ácido clorhídrico. Resulta interesante el hecho de que los autores encontraron un AEVP infraestimado con la técnica del doble indicador no solamente en los casos experimentales, sino también en los controles. Sin embargo, el edema pulmonar producido por ácido oleico (mecanismo de lesión indirecto), obtenía una correlación elevada con las dos técnicas ( $r=0,88$ ,  $p<0,001$ ).



Carlile y col.<sup>(94;95;159)</sup> descubrieron en perros, usando la técnica de la densitometría, que el edema producido por la aspiración con ácido hidrociorhídrico era mayor medido con la gravimetría que con la otra técnica, indicando que el volumen termal extravascular infraestimaba el AEVP. Sin embargo, el aloxano, ácido oleico o la naftiltiourea produjeron un aumento en el AEVP similar en las dos técnicas. Concretamente, el daño unilateral producido por ácido clorhídrico era el que producía un aumento en la medición hecha por gravimetría mayor que en la hecha por densitometría. Dado que el tipo de lesión pulmonar de los pacientes del estudio de Sakka esté producido probablemente por un mecanismo indirecto (no aclarado en su artículo), me inclino a pensar que las diferencias en los resultados encontrados con mi estudio sean probablemente debidos a un tamaño insuficiente de la muestra.

Un trabajo publicado más recientemente por Rossi y col.<sup>(89)</sup> compara el AEVP medido por termodilución única con la gravimetría en pulmones de cerdos en los que se alteraba la ventilación y la perfusión de manera selectiva. Estos también encontraron que el AEVP medido por termodilución simple se encontraba sobrestimado sistemáticamente según los procedimientos propuestos por Bland-Altman para la comparación de los dos métodos de medida<sup>(160)</sup>. Además señalaron que era posible que la gravimetría infraestimase el AEVP real debido a que queda sangre residual en el pulmón al extraerlo y pesarlo. A pesar de todo lo anterior concluyeron que la termodilución simple mostraba una buena fiabilidad a la hora de monitorizar los cambios a lo largo del tiempo. La correlación que se encontraba en este caso era fuerte ( $r=0,94$ ) y además concuerda con los resultados de otros autores<sup>(42)</sup>. Esto explicaría la fiabilidad de la termodilución simple para detectar cambios en el tiempo, a pesar de presentar una pobre concordancia con los datos obtenidos por gravimetría analizándolos según el método de Bland-Altman<sup>(160)</sup>.

Tras estos resultados, la cuestión que habría que plantearse ahora es el porqué de esa infravaloración en el SDRA y su significado clínico. La explicación más probable del hecho de que el agua extravascular medida mediante la termodilución con tinte sea menor de la medida por gravimetría (y supuestamente real), es la de que el suero usado para la medición no atraviesa las áreas del pulmón que están lesionadas y no se encuentran perfundidas<sup>(161;162)</sup>. Pero, ¿cuál es el grado de importancia en la práctica clínica?; si no está perfundida y representa un espacio muerto, ¿realmente es significativa la cantidad de agua extravascular que tenga o es más interesante el grado de edema pulmonar que tiene la parte efectiva que interviene en el intercambio gaseoso? ¿No debería tenerse en cuenta también la evolución del AEVP en el tiempo? Dado que los métodos de monitorización actuales se basan en medidas de presión y se ha demostrado que los valores de estas pueden verse artefactados por el hecho de que un ventrículo hipertrofiado o dilatado pueden falsear las mediciones de la presión arterial pulmonar<sup>(163-165)</sup>, probablemente se debería prestar mayor atención a la evolución en los valores monitorizados para poder sacar conclusiones más exactas, sin dejar de lado los escores de gravedad habituales<sup>(166)</sup>. Dado que parece que la medida del AEVP resulta fiable en muchas de las situaciones clínicas habituales<sup>(86)</sup> y que ha demostrado resultar de utilidad a la hora de mejorar la evolución de algunos pacientes<sup>(47;122)</sup>, se ha propuesto utilizar los parámetros del AEVP como un criterio más de SDRA o incluso como una manera de definir el edema agudo de pulmón<sup>(167)</sup>. Es por esto que, a pesar de haberse obtenido algunas discrepancias en la literatura<sup>(44-46)</sup>, se considera una técnica prometedora a pie de cama que hay que entender mejor y buscar sus posibles aplicaciones clínicas.

### 5.3. AEVP, ESTANCIA EN LA URCT Y DURACIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA.

En este estudio los pacientes con complicaciones respiratorias alargaban su estancia en la unidad de reanimación cardiorrespiratoria (URCT), como era lo esperado, frente a los que no las presentaban. De igual manera, aquellos con un AEVP elevado necesitaban más tiempo de ingreso en la URCT, pero, en contra de lo que cabría esperar<sup>(47;168)</sup>, no hay diferencias significativas en las horas de ventilación mecánica. Verheij y col.<sup>(168)</sup> estudiaron en un grupo de pacientes sometidos también a cirugía cardíaca el efecto en el AEVP de los coloides y de los cristaloides, estableciendo en sus conclusiones, entre otras, que el edema pulmonar de grado medio es bastante común en las primeras horas tras la cirugía cardíaca y que prolonga la duración de la ventilación mecánica si se encuentra por encima de 10 ml/kg a su llegada a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Mitchell y sus colaboradores<sup>(47)</sup> utilizaron diferentes criterios a la hora de tratar los pacientes de UCI que precisaban monitorización con el catéter de Swan-Ganz. Dividieron los pacientes en dos grupos a la hora de definir la estrategia en el tratamiento, uno guiado por la monitorización del AEVP y otro guiado por la presión de enclavamiento. El grupo que fue tratado según los valores del AEVP requirió ventilación mecánica durante un período significativamente menor que el guiado por la presión de enclavamiento, y, como es lógico, también precisaron menos días de ingreso en la UCI.

#### 5.4. CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA Y DAÑO PULMONAR.

La cirugía cardíaca con circulación extracorpórea presenta una incidencia importante de daño pulmonar con una morbilidad y mortalidad posteriores importante<sup>(154)</sup>. Hace tiempo que se sabe que dicho daño pulmonar, conocido coloquialmente como "pulmón de CEC", es debido a un aumento en la permeabilidad de la microvasculatura pulmonar desde que se observó que en este tipo de pacientes existía edema pulmonar y un aumento en el gradiente alveolo arterial de oxígeno con presiones relativamente bajas de la aurícula izquierda<sup>(117;152;154)</sup>. Parece claro que la fisiopatología y las características clínicas de esta lesión pulmonar asociada a la circulación extracorpórea es muy similar al Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto, de hecho es muy probable que haya un cierto grado de este síndrome en todas las cirugías con circulación extracorpórea<sup>(117;152-154;156;169)</sup>, pudiéndose necesitar a veces ventilación mecánica durante un período prolongado, sin encontrarse hasta el momento causas claras<sup>(170;171)</sup>.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica tras CEC así como el daño pulmonar que produce es la causa principal del "síndrome de daño pulmonar tras CEC" (pulmón de CEC)<sup>(115;156;172;173)</sup>. Las características clínicas de éste incluyen daño pulmonar con resistencias vasculares pulmonares aumentadas, aumento del gradiente alveolo-arterial y cierto grado de edema pulmonar hasta ahora diagnosticado únicamente a través de la radiografía de tórax<sup>(174)</sup>. En los pacientes sometidos a este tipo de intervenciones se ha llegado a encontrar daño pulmonar hasta en un 50% al medirse mediante Ga<sup>67</sup> unido a la transferrina un aumento en la permeabilidad pulmonar capilar<sup>(175)</sup>, hecho que puede favorecer posteriormente la aparición de lesión pulmonar aguda, distrés respiratorio y probablemente también aumente la susceptibilidad de neumonía. En nuestro estudio 5 de los 6 pacientes que presentaron

neumonía desarrollaron posteriormente SDRA, y únicamente uno de ellos presentó neumonía simple si posteriores complicaciones. Según un estudio de Agarwal y col.<sup>(176)</sup> la principal etiología de LPA/SDRA por causa pulmonar en sus pacientes es la neumonía (68,3% de 180 enfermos), datos que concuerdan parcialmente con los recogidos en esta tesis, donde 5 de los 11 pacientes (45,45%) con LPA únicamente o desarrollaron SDRA tuvieron como etiología desencadenante del cuadro una neumonía previa, pero únicamente 1 de los 8 que llegaron a presentar SDRA (87,5%) tuvo únicamente neumonía sin llegar a este cuadro.

Para explicar la fisiopatología que lleva a desarrollar este tipo de patología se han desarrollado múltiples estudios que han expuesto teorías diversas. Rady y sus colaboradores encontraron disfunción pulmonar en aproximadamente el 12% de este tipo de pacientes<sup>(177)</sup>. Entre estas se encontraban edad mayor de 75 años, índice de masa corporal mayor de 29 kg/m<sup>2</sup>, presión arterial pulmonar mayor de 19 mm de Hg, volumen sistólico menor de 30 ml/m<sup>2</sup>, hematocrito postoperatorio mayor de 29%, presión arterial media mayor de 89 mm de Hg e índice cardíaco mayor de 3 l/kg/min. Sin embargo cabe pensar que son demasiadas las variables implicadas como para identificarlas como posibles desencadenantes de disfunción pulmonar. Además resulta llamativo el hecho de encontrar mayor disfunción en pacientes con un buen índice cardíaco y un buen hematocrito, cuando cabría esperar precisamente lo contrario al disminuir la posibilidad de edema pulmonar si existe una buena función cardíaca. En nuestro estudio no encontramos relación alguna con el índice de función cardíaca, un parámetro equivalente al índice cardíaco<sup>(178;179)</sup>. Además debería especificarse si el hematocrito elevado era debido a politransfusión sanguínea, hecho que sí ha demostrado su asociación al SDRA<sup>(180)</sup>.

Otras tesis apoyan factores de tipo mecánico que propician la aparición de atelectasias y así provocan cierta disfunción pulmonar que posteriormente puede dar lugar a LPA o SDRA. Normalmente se deja que los pulmones se colapsen parcialmente durante la CEC con algo de insuflación de aire u oxígeno a bajas concentraciones pero sin ventilarlos, ya que no existe flujo sanguíneo en la circulación pulmonar y además el movimiento de éstos podría interferir en el campo quirúrgico. Esto llevó a pensar a Loer y col.<sup>(181)</sup> que este manejo podría provocar disfunción pulmonar posterior debido a una perfusión pulmonar disminuída y en su estudio ventilaban únicamente un pulmón a los pacientes durante la CEC, analizando posteriormente pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> y otros indicadores de hipoxia durante ésta. Sin embargo concluyeron que no existía hipoxia en el pulmón no ventilado durante una hora de CEC hipotérmica y que el hecho de dejar los pulmones colapsados durante ésta no aumentaba el riesgo de disfunción pulmonar posterior por hipoxia tisular pulmonar. Sin embargo este continúa siendo un tema controvertido y hay numerosos estudios que comparan el colapso pulmonar total y la presión positiva continua sobre la vía aérea durante la CEC para así prevenir la atelectasia y disminuir la disfunción pulmonar posterior<sup>(182;183)</sup>. Así parece que la ventilación mecánica durante la CEC no sólo no disminuye las complicaciones pulmonares posteriores, sino que sorprendentemente parece empeora la complianza pulmonar.

Matuschak <sup>(184)</sup> propuso otros mecanismos, como son: a) daño por isquemia-reperfusión debido a radicales oxidantes, activación del complemento y adhesión y activación de neutrófilos, b) aumento de mediadores inflamatorios como TNF, interleukinas (en concreto las IL 6, 8 y 10), tromboxano A<sub>2</sub> y otros, c) aumentos de los niveles de endotoxinas, d) generación de trombina por daño endotelial, e) aumento de la permeabilidad vascular pulmonar, f) activación endotelial y aumento de la producción y expresión de los receptores de la endotelina-1 ARNm y g) aumento de la expresión de la proteína

molecular-1 responsable de la adhesión intercelular y que es responsable del secuestro de neutrófilos en la circulación pulmonar tras la CEC<sup>(184-188)</sup>.

Esta teoría "inflamatoria" para explicar el daño pulmonar producido por la CEC ha sido quizá la más estudiada. El contacto de los elementos sanguíneos con la superficie artificial de las tubuladuras activa los neutrófilos y libera mediadores proinflamatorios, como las interleukinas (IL) 1, 2, 6 y 8, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y factores de complemento<sup>(189)</sup>. Posteriormente se produce un secuestro pulmonar de los neutrófilos, y la activación de éstos produce la liberación de enzimas proteolíticas y radicales libres que producen daño en el parénquima pulmonar, destruyendo la ultraestructura pulmonar, aumentando la permeabilidad alveolo-capilar y produciendo secuelas pulmonares. En este sentido se han realizado ensayos con filtros para deplecionar los leucocitos durante la CEC<sup>(190)</sup>, profilaxis con aprotinina<sup>(191)</sup>, pentoxifilina<sup>(192;193)</sup>, corticoides<sup>(194)</sup> e incluso ácido acetilsalicílico<sup>(195)</sup>, aunque por el momento no se han encontrado resultados claramente favorables hacia ninguna de estas terapias. De hecho, en pacientes intervenidos de corazón sin CEC, la cascada inflamatoria se encuentra claramente disminuída en comparación con los que sí se relizan con CEC<sup>(196)</sup>, lo que haría esperar que el daño pulmonar posterior fuese menor en estos pacientes. Sin embargo hasta el momento no se han encontrado diferencias claras entre estos dos grupos a la hora de medir dicho daño mediante la diferencia alveoloarterial de oxígeno<sup>(197;198)</sup>. En esta tesis, el grupo de pacientes que tuvieron SDRA, LPA o neumonía durante su ingreso, presentaron no solamente un AEVP tras la intervención quirúrgica, sino que el valor basal era más elevado también que el otro grupo ( $p < 0,05$ ), lo que invita a pensar que posiblemente un cierto grado de edema pulmonar altere ya la estructura parenquimatosa y ésta se vea agravada en mayor medida por la liberación de mediadores inflamatorios y neutrófilos tras la CEC, aunque, en vista de todas las teorías expresadas anteriormente, las causas sean multifactoriales.

### 5.5. GRUPO DE PACIENTES CON AEVP ELEVADO

Hasta ahora, la mayoría de los trabajos relacionados con el AEVP han estado dirigidos a validar las técnicas empleadas para calcularlo o medirlo, pero muy pocos han indagado en la importancia clínica que puede tener. La hipótesis de este trabajo era que ya que había sido demostrado que aumentaba la morbilidad en pacientes críticos era interesante investigar en personas en las que las posibilidades de sesgo en la medición fueran menores y definir qué tipo de pacientes podrían tener un agua extravascular pulmonar elevada de manera preoperatoria y quizá más probabilidades de tener complicaciones de tipo respiratorio. Para ello identificamos primeramente los grupos de población con un AEVP más elevado. Llama la atención el hecho de que las mujeres tienen el AEVP preoperatorio más elevado que los hombres (11,8 ml/kg (DS 5,3) frente a 9,7 (DS 3,9),  $p=0,34$ ), aunque analizando posteriormente los antecedentes personales se puede observar que posiblemente el mayor responsable de esta diferencia podría ser la mayor proporción de patología mitral en el sexo femenino incluido en este estudio (el 61,53% de las mujeres fueron intervenidas de la válvula mitral), dato que concuerda con otras publicaciones que demuestran que la patología mitral reumática es más frecuente en el sexo femenino<sup>(199)</sup>.

En la estenosis mitral ocurre una obstrucción del vaciado de la aurícula izquierda. Si el obstáculo persiste la cavidad auricular termina por dilatarse y transmite el incremento de su presión a las venas pulmonares y los capilares por el impedimento al vaciamiento auricular. Cuando se eleva la presión hidrostática en los capilares, el intercambio de oxígeno alveolocapilar disminuye progresivamente. Si dicha presión sobrepasa ciertos límites, comienza a



trasudar líquido del capilar hacia el intersticio e instaurándose el edema intersticial, llegando a producir una “inundación” del alveolo cuando los mecanismos de drenaje linfáticos se saturan y provocando un edema alveolar. Cuando esta alteración afecta de manera importante el intercambio gaseoso alveolocapilar se traduce clínicamente en un cuadro grave de edema agudo pulmonar. La insuficiencia mitral, sin embargo, en términos hemodinámicos representa una sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo. Cuando la válvula mitral se vuelve insuficiente, se encuentra en paralelo con la válvula aórtica, por lo que la insuficiencia mitral disminuye su resistencia a la expulsión de sangre del ventrículo izquierdo. En consecuencia, al refluir sangre del ventrículo izquierdo a la aurícula se produce un agrandamiento de ésta con una transmisión retrógrada de las presiones elevadas, provocando a la larga el mismo efecto en el árbol vascular pulmonar, provocando finalmente edema agudo de pulmón.

El efecto que podía producir sobre el AEVP el incremento producido en la presión arterial pulmonar de manera similar al ocurrido en los enfermos con patología mitral fue estudiado por Colmenero y col.<sup>(200)</sup>. En su estudio provocaron edema pulmonar en cerdos mediante la inyección intravenosa de ácido oleico, y, tras provocar un aumento en la presión pulmonar mediante hipoxia en algunos de estos, calcularon posteriormente por gravimetría. El hallazgo principal de su trabajo fue la generación de más AEVP con mayores niveles de presión arterial pulmonar manteniendo el mismo gasto cardíaco y la misma presión de enclavamiento en unos pulmones previamente dañados. Sus resultados también indican que la presión arterial pulmonar ejerce su influencia a través de un incremento en la presión capilar efectiva, que es el principal determinante de tipo hidrostático del flujo de líquidos a través de la membrana alveolocapilar en el pulmón dañado.

Este estudio resulta muy interesante y además concuerda con los hallazgos de Anglade y Wagner<sup>(201;202)</sup>, que demostraron que para producir un aumento en el área de filtración el incremento en el flujo de la sangre tiene que estar acompañado por un aumento paralelo en las presiones pulmonares. Así, los estudios que han identificado al gasto cardíaco como el principal determinante hemodinámico del edema en pulmones dañados no consideraron, hasta el estudio de Colmenero y col., la posible interacción de las presiones vasculares hidrostáticas. Algunos autores<sup>(203-205)</sup> produjeron un aumento en el gasto cardíaco de diferentes maneras y obtuvieron un aumento paralelo en el coeficiente de ultrafiltración ( $\Delta K_f$ ), pero también provocaron niveles más altos de presión arterial pulmonar.

Aunque no es sorprendente la hipertensión pulmonar resultante por el reflejo vasoconstrictor por hipoxia, es importante encontrar una explicación al aumento en el AEVP después de los hallazgos expuestos anteriormente, especialmente porque las presiones de enclavamiento en ese estudio eran similares a en los casos control y porque esto podría ser lo que ocurre en los pacientes con valvulopatía mitral. La explicación viene dada por la medición de la verdadera presión capilar pulmonar obtenida en ese trabajo, la cual determina el gradiente entre el capilar y el intersticio o alveolo. Había una evidente tendencia hacia la diferencia en este parámetro entre los dos grupos ( $13,8 \pm 2,7$  frente a  $17,0 \pm 3,3$ ), aunque no se llegó a alcanzar una diferencia estadísticamente significativa. El modelo de hipertensión pulmonar producido es por un aumento de la resistencia precapilar<sup>(206)</sup>, de igual manera al que ocurre en el edema producido por una altitud elevada. La hipótesis principal fue expuesta por Hultgren<sup>(207)</sup>, y se basa en una distribución desigual de la vasoconstricción hipóxica. Así, algunas partes del lecho capilar estarían

protegidas por la vasoconstricción, mientras que aquellas áreas que no la tienen estarían expuestas a presiones elevadas y al daño producido por la ventilación mecánica. Otra posible explicación puede estar relacionada con diversos eventos que afectan la distribución longitudinal del flujo en el lecho capilar: Primero, se sabe que la filtración se produce en el 25% inicial de la superficie microvascular en condiciones normales, y a partir de este punto (punto de no filtración) normalmente no existe tal filtración. El incremento en la presión arterial pulmonar cambia este punto de no filtración, aumentando así la superficie filtrante<sup>(208)</sup>. Los hallazgos de Colmenero<sup>(200)</sup> de un incremento en la presión capilar efectiva pueden representar una medida indirecta de este fenómeno, que también se encuentra en el edema pulmonar por altitud elevada<sup>(209)</sup>. Segundo, hay un aumento en el área filtrante debido a un reclutamiento mencionado anteriormente<sup>(201;202)</sup>. Finalmente, hay vasos precapilares localizados en el espacio intersticial (extra-alveolar), conocidos como "**vasos de capacitancia**"<sup>(210)</sup>. Se han propuesto otros mecanismos ultraestructurales<sup>(211)</sup> para explicar la creación del edema debido a un incremento en las presiones, incluyendo: fallo capilar con ruptura de la membrana basal, apertura de los poros y de las uniones intercelulares, y separación de las capas endotelial y epiteliales.

Aunque los hallazgos de Colmenero y su equipo resultan muy interesantes a la hora de explicar el posible mecanismo de formación del edema de tipo hidrostático, cabe indicar algunas limitaciones que se han observado en su estudio. Primeramente hay que señalar que, aunque hay diferencias cuantitativas en las presiones capilares de ambos grupos, estas no llegaron a alcanzar significación estadística. Además, el método utilizado para obtener la presión capilar es gráfico, y es fácil que haya una variabilidad dependiendo del observador que haya hecho la medida, aunque es un método que ha demostrado una buena correlación con otros métodos de medida más

complejos<sup>(206)</sup>. Otra limitación puede ser el hecho de haber inducido hipoxia para aumentar la presión arterial pulmonar, y ha sido demostrado que la hipoxia puede producir edema por sí misma, y puede haber aumentado el AEVP en el grupo hipóxico<sup>(212)</sup>.

En esta memoria, los pacientes con valvulopatía mitral tienen un AEVP basal más elevado que el resto [12,9 ml/kg (DE 4,6) frente al 9,0 ml/kg (DE 4,0) ( $p<0,01$ )] independientemente de que se haya afectada también la válvula aórtica. Si embargo, el hecho de ser intervenidos de esta válvula no les asocia con más riesgo de complicaciones pulmonares, aunque sí existía una cierta tendencia (25,6% de complicaciones respiratorias en las cirugías que incluían la válvula mitral frente a 12,5% del resto,  $p=0,1$ ) (*figs. 27 y 28*). La explicación a este hecho podría encontrarse en la evolución del AEVP durante el estudio: los mitrales tienen un AEVP significativamente mayor que el resto de los pacientes, pero el descenso de éste es mucho mayor que en los otros y llega a situarse casi en el mismo nivel ( $p>0,05$ ) (*fig. 29*). Esta situación probablemente se deba a que estos pacientes tengan una volemia importante por tener normalmente aurículas dilatadas por el daño de dicha válvula. Debido a tener mayor volumen circulante que el resto podría ser que en durante la CEC la perfusionista incluya la hemofiltración para evitar un exceso de volumen en bomba, y, además de extraer líquido con mayor eficacia que con los diuréticos utilizados normalmente durante la CEC (sobre todo manitol), este hecho puede que también influya en la modulación de la respuesta inflamatoria (posteriormente trataré este punto más a fondo en el apartado "medidas terapéuticas para disminuir el AEVP"). El AEVP en los pacientes mitrales con complicaciones respiratorias sigue siendo más elevado durante toda la evolución del estudio que en aquellos que no las tuvieron, con una diferencia significativa en las mediciones hechas en el momento basal ( $p=0,05$ ) y una tendencia a la significación estadística a las 24 horas de la intervención ( $p=0,2$ ).

Hallazgos similares obtuvieron Buhre y col.<sup>(213)</sup> analizando el cebado de la bomba de CEC con cristaloides o con coloides a base de albúmina humana en pacientes con insuficiencia mitral. En su estudio obtuvieron medidas con la técnica de termodilución con verde indocianina antes de la cirugía y a la 1, 6 y 24 horas tras ésta. El AEVP se encontraba significativamente elevado en los pacientes con insuficiencia mitral (IM) grado IV comparados con los de grado III, pero sin embargo el descenso del AEVP fue de nuevo mayor en aquellos con IM grado IV, quizá por la explicación que expuse anteriormente, aunque ellos no recogieron este dato. De manera similar a lo encontrado en esta memoria, el nivel de AEVP fue más elevado en todo momento en los pacientes mitrales cuando eran comparados con los intervenidos de patología coronaria.

#### **5.6. TIEMPO DE CEC, OSMOLARIDAD Y BALANCE DE LÍQUIDOS.**

Llama también la atención el hecho de que, a pesar de haber un importante descenso en la proteinemia al salir de la circulación extracorpórea, existe también una disminución en la media del AEVP, cuando la menor presión oncótica en el plasma debería provocar un aumento de éste, no encontrando en nuestro estudio correlación alguna entre ambas variables ( $R=-0,05$  en el momento basal y  $R=-0,03$  a las 24h de la cirugía). Quizá este hallazgo se deba a un aumento en la permeabilidad en el lecho vascular pulmonar debido a la liberación de mediadores inflamatorios, bien por el trauma quirúrgico (como ocurre en los pacientes politraumatizados)<sup>(214-216)</sup>, bien por el tiempo de isquemia (como demostró Lu<sup>(217)</sup>). Wall y Royster<sup>(218)</sup> identificaron como posibles factores de riesgo del “pulmón de CEC” la edad avanzada (debido a que el contenido de agua corporal total es normalmente menor a la de un

adulto normal), la concentración baja de albúmina (por una menor presión oncótica) y los tiempos mayores de CEC.

En esta memoria no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los tiempos de circulación extracorpórea, aunque sí una cierta tendencia [108,2 min (DE: 45,7) en los que no tuvieron complicaciones frente a 126 min (DE: 55,9) en los que sí ( $p=0,19$ )]. No se midió la concentración de albúmina en plasma, pero la proteinemia a las 24 horas de la cirugía no mostró diferencias significativas entre ambos grupos y la osmolaridad plasmática en el momento 4 era sin embargo mayor en el grupo con complicaciones respiratorias (303 mOsm/kg (DE: 11,6) frente a 297,9 mOsm/kg (DE:7) en los que no las presentaron,  $p=0,15$ ), datos que no concuerdan con otros trabajos<sup>(218)</sup>. De igual manera, tampoco se encontraron correlaciones significativas entre el AEVP medido a las 24 horas de la cirugía y los tiempos de CEC, osmolaridad ni el nivel proteínas plasmáticas, aunque sí una cierta tendencia con la  $pO_2/FiO_2$ , pero con un coeficiente muy bajo y además en sentido inverso ( $R=-0,17$   $p=0,09$ ).

Estos hallazgos resultan sorprendentes, ya que no concuerdan con lo publicado en la literatura. Martin y col.<sup>(150)</sup> observaron una correlación significativa aunque débil ( $R=0,27$   $p<0,001$ ) entre el AEVP y la  $pO_2/FiO_2$  en pacientes sépticos, aunque ésta resultaba ser mayor si se usaba el AEVP mayor y la  $pO_2/FiO_2$  menor ( $R=0,32$   $p=0,003$ ) y aún más importante si se seleccionaban los pacientes que no sobrevivieron ( $R=0,60$   $p=0,005$ ). Kuzkov y su equipo encontraron resultados similares en el mismo tipo de pacientes, aunque con un coeficiente algo menor ( $R=0,49$ ,  $p=0,06$ ), observando además una correlación moderada con otros marcadores de lesión pulmonar aguda y concluyendo que el AEVP podría ser un indicador pronóstico en los casos de

LPA en este tipo de pacientes. Verheij y col.<sup>(168)</sup> estudiaron el AEVP en pacientes sometidos a cirugía cardíaca estudiando su relación con la presión osmótica plasmática y el índice de permeabilidad pulmonar (IPP) mediante el uso de Galio 67. El AEVP estaba elevado en el 36% de los pacientes y el IPP en el 44%, siendo la presión osmótica más baja cuanto más elevado era éste. Comparado con los pacientes con agua en niveles normales, aquellos con un valor elevado tenían un gradiente presión osmótica-presión venosa central menor, llevándoles estos hallazgos a concluir que una presión osmótica baja, independientemente de la presión hidrostática y de la permeabilidad, contribuía en mayor manera que el aumento de la permeabilidad en tener un AEVP elevado.

Llama también la atención el hecho de no haber encontrado relación entre el balance y el AEVP. Cuanto mayor es el balance, mayor debería ser la diferencia entre dos medidas del AEVP. Sin embargo, a pesar de que existir una  $p < 0.2$ , la correlación es baja tanto en el balance de quirófano, como en el encontrado en las primeras 24 horas, siendo además inversa en el segundo caso, lo que apoya la tesis inflamatoria como principal factor responsable en el aumento del AEVP.

## 5.7. POSIBLES TRATAMIENTOS DEL AEP

Debido a que algunos autores<sup>(203;205;219)</sup> han demostrado que el aumento del GC producía un aumento en el coeficiente de ultrafiltración ( $\Delta K_f$ ) de la membrana alveolocapilar, otros han intentado disminuir la cantidad de AEVP con el razonamiento opuesto, es decir, postulando que una reducción en el GC podría venir acompañado de una disminución del edema pulmonar. Así, Dreyfuss y col<sup>(5)</sup>, atribuyeron el efecto protector de la PEEP sobre el desarrollo del edema pulmonar a la disminución del GC que esta produce, habiendo

conseguido los GC previos mediante la administración de dopamina. Sin embargo, se sabe que la dopamina produce un aumento simultáneo en la presión arterial pulmonar, hecho que podría haber artefactado los resultados anteriores, como demostraron Colmenero y col.<sup>(200)</sup> al ver en su estudio que el aumento de la presión pulmonar producía a su vez un aumento en el AEVP. Este último es de gran importancia, dado que es el único que ha conseguido aumentar de manera aislada la presión arterial pulmonar (PAP) sin modificar el CG.

Otros autores que han intentado disminuir la cantidad de AEVP han sido Allen y col.<sup>(220)</sup>, que lesionaron el pulmón de unas ovejas mediante la inyección de toxina de *Escherichia Coli* y encontraron una reducción del AEVP en el grupo con presión pulmonar baja obtenida mediante la infusión de nitroprusiato. Hotchkiss y su equipo<sup>(221)</sup> investigaron la influencia de la frecuencia respiratoria en la lesión pulmonar y encontraron una relación entre el incremento cíclico de la PAP y los parámetros de lesión pulmonar, aunque este no era el objetivo principal de su estudio.

De entre todas las intervenciones que se han realizado durante el estudio, la que posiblemente tenga mayor impacto en la disminución del AEVP sea la ultrafiltración (UF) durante la CEC. El cebado de la bomba de CEC tenía en todos los casos 250cc de manitol al 20%, y, dado que no era uno de los objetivos de este trabajo, la perfusionista incluía un hemofiltro para ultrafiltrar la sangre recogida según la volemia que tuviese en el reservorio, como normalmente realiza en la práctica diaria. Resulta llamativo (*fig. 18*) que la ultrafiltración se usaba en los pacientes con un AEVP más elevado [13,5 ml/kg (DS 5,4) frente a 9,6 ml/kg (DS 4,0) de los que no recibieron UF ( $p < 0,001$ )] sin saber la perfusionista el valor del AEVP medido por nuestro monitor. Existe una



diferencia significativa en la evolución del nivel del AEVP a lo largo del estudio, disminuyendo en mayor medida en los pacientes del grupo UF, llegando a ser el nivel del AEVP muy similar en los dos grupos a las 24 horas de la cirugía ( $p=0,1$ ). Como es lógico, la caída en el nivel de AEVP del momento 1 al momento 4, es mayor en el grupo que recibió ultrafiltración (4,4 ml/kg frente a 1,8 ml/kg,  $p=0,006$ ). A la hora de estudiar las complicaciones respiratorias en ambos grupos, UF y no UF, se sigue observando mayor cantidad de AEVP en aquellos que presentaron complicaciones respiratorias, aunque la variación en el tiempo no llega a ser significativa en el grupo que recibió UF y la única diferencia es en el momento basal, y no llega a ser significativa ( $p=0,1$ ). Al analizar la UF únicamente en los pacientes con complicaciones respiratorias se observó que los pacientes con UF presentaban un AEVP mayor ( $p=0,09$ ), pero sorprendentemente, los valores del AEVP estaban muy cercanos a las 24 horas de la cirugía, hubiesen sido ultrafiltrados no.

Es por esto que se aplicó un análisis para las varianzas repetidas (ANOVA) con un factor con cuatro categorías para analizar la evolución del AEVP combinando los grupos UF (Si/No) y complicaciones respiratorias (CR) (Si/No) para poder descartar que la UF se tratase de un factor de confusión. Así encontramos que existen diferencias claramente significativas en el grupo que recibió UF y además tuvo CR frente al que no recibió UF ni se complicó con CR. Tanto los pacientes que no tuvieron CR pero sí UF como los que sí tuvieron CR pero no UF presentaban un AEVP elevado ( $>10$  ml/kg), y, aunque a las 24 horas de la cirugía no había diferencias significativas entre ambos, los que sí tuvieron CR pero no fueron UF no disminuyeron su AEVP tan marcadamente como el otro grupo, llegando a tener un valor de agua muy similar al grupo que tuvo CR a pesar de ser UF. Es por esto que pensamos que la UF podría tener un efecto “protector” y disminuir el AEVP no sólo porque se extraiga más agua del paciente, sino porque probablemente disminuya también los radicales libres del

torrente sanguíneo que causan daño pulmonar. La razón para pensar esto es el hecho de que el AEVP no sólo se encuentra más disminuído en los pacientes sin CR y con UF nada más llegar a la unidad de reanimación, sino que este nivel de agua bajo se mantuvo durante 24 horas, y es en estas primeras horas donde el paciente cardíaco está más inestable y recibe más aporte líquido. Si a pesar de este aporte sigue manteniendo unos niveles relativamente bajos de AEVP, seguramente sea por algún mecanismo que medie en la cascada inflamatoria.

Esta hipótesis fue desarrollada por Huang y col.<sup>(222)</sup>. Éstos aplicaron, a un grupo de pacientes pediátricos con cardiopatía congénita, una combinación de ultrafiltración con ultrafiltración modificada, observando posteriormente que no solamente con seguían aumentar el hematocrito por hemoconcentración, sino que disminuían el aumento de algunos mediadores inflamatorios identificados como dañinos para la función pulmonar, disminuían el grado de edema pulmonar (medido mediante la diferencia alveolo-arterial de O<sub>2</sub>) y mitigaban el daño respiratorio producido habitualmente en estos pacientes. Además, el grupo con UF presentó menor tiempo de ventilación mecánica y menor estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos. Resultados similares encontraron Goudeau y col.<sup>(223)</sup>, que estudiaron los efectos de una terapia antiinflamatoria consistente en la administración de protamina junto con el uso de tubuladuras revestidas de heparina y el uso de hemofiltro previo a la CEC. En este caso encontraron de nuevo una menor elevación de los mediadores inflamatorios con una menor estancia en la UCI en el grupo que recibió tratamiento, aunque no se observaron cambios en las horas de ventilación mecánica.

Oliver y col.<sup>(224)</sup> estudiaron las diferencias en el tratamiento mediante ultrafiltración o corticoides para lograr la extubación de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. El resultado fue que aquellos que tuvieron ultrafiltración

durante la CEC lograron ser extubados en menor tiempo que el grupo tratado con corticoides y el grupo control que no recibió ninguna de las dos terapias. Sin embargo, en este estudio se mezclaron pacientes valvulares y coronarios, hecho que, a raíz de los resultados obtenidos en esta tesis, podrían sesgar el estudio.

### **5.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

Una de las principales limitaciones de este estudio ha sido el hecho de no tener medida la presión arterial pulmonar en todos los pacientes. Como ya he explicado anteriormente, Colmenero y su equipo<sup>(200)</sup> demostraron que una presión arterial elevada o un aumento de los niveles basales de esta, producen un aumento en el AEVP en pulmones con lesión pulmonar aguda. En nuestro estudio, no ha sido posible recoger este dato en todos los pacientes, ya que en los protocolos de monitorización en cirugía cardíaca en este hospital no está estandarizado el uso masivo del catéter de Swan-Ganz con todos los pacientes, y la única manera de recoger este dato ha sido mediante la ecografía. Para poder obtener las presiones de la arteria pulmonar mediante ecografía, ya sea transtorácica o transesofágica, es necesario que el paciente tenga un cierto grado de insuficiencia mitral, hecho que no presentan la mayoría de los pacientes intervenidos. Seguramente, si hubiéramos recogido este dato en todos los pacientes, habríamos visto que la mayoría de los que tienen el AEVP elevado sobre todo preoperatoriamente, tenían un cierto grado de hipertensión pulmonar. De todas maneras, si bien el AEVP basal no puede estar afectado por esta hipótesis debido a que es un pulmón en principio sin lesiones, la última medida tomada, es decir, a las 24 horas, tampoco debería estar afectada por este hecho.

Otro artículo al respecto fue publicado recientemente por Küntscher<sup>(225)</sup> en el que estudia el ITBV y el EVLW, comparando la técnica de doble dilución con verde de indocianina con la termodilución única con suero fisiológico en enfermos quemados. La conclusión de este estudio es que la termodilución única no es un método fiable para medir los dos parámetros en pacientes quemados, aunque como limitaciones de éste están su reducido tamaño muestral (n=18), teniendo seis de ellos lesiones pulmonares confirmadas mediante el fibrobroncoscopio, lo que aumentaría el sesgo, al existir una probable ruptura de las paredes capilares y así invalidar la medición con verde de indocianina, por no poder permanecer el tinte dentro del vaso. Sin embargo, el mismo autor, publicó un año antes un estudio similar con catorce pacientes en el que concluyó que no podía determinarse el papel de estos dos parámetros en la monitorización de los quemados. A pesar de que este estudio no apoya la fiabilidad del EVLW medido por termodilución únicamente en un reducido número de pacientes quemados, creemos que los artículos descritos posteriores avalan suficientemente su valor y han sido ampliamente aceptados por la comunidad científica<sup>(42;72;89)</sup> resultando de gran interés los resultados obtenidos de la evolución de éste en los distintos momentos del postoperatorio de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

A raíz de lo anterior también habría que cuestionarse la fiabilidad del AEVP medido por termodilución en los pacientes con alguna valvulopatía. Hasta ahora ningún investigador a publicado nada al respecto, pero cabe la posibilidad de que el suero frío, que actúa como tinte indicador, al permanecer en aurícula o en ventrículo más tiempo de lo normal tarde más en llegar a ser detectado por el termistor situado en aorta abdominal. Si la curva de termodilución es más plana el monitor puede que interprete que tiene un AEVP más elevado de lo que realmente es. De todas maneras, este posible error que se ha asumido durante todo el desarrollo de esta tesis, quedaría corregido al reparar quirúrgicamente las válvulas cardíacas, es decir, la medición a las 24

horas sería fiable en este momento, y la mayoría de los resultados aquí expuestos son obtenidos a partir de ese momento. Además hay que tener en cuenta que, como ocurre con el catéter de Swan-Ganz, que puede cometer errores en la interpretación de los resultados con ventrículos hipertróficos o dilatados<sup>(113;114)</sup>, si realmente ocurre un error en la medida basal y sobreestima los valores reales, seguramente lo haga de igual manera en todos los pacientes, por lo que la tendencia en los resultados de los datos tendría una fiabilidad aceptable. De igual manera se ha cuestionado su fiabilidad en pacientes con arritmias como pueda ser la fibrilación auricular o en caso de tener una aorta abdominal aneurismática. Las arritmias pueden causar una alteración en la forma de la onda de pulso y así dar resultados erróneos en los parámetros obtenidos mediante el análisis continuo de ésta, es decir, en el gasto cardíaco continuo, variación de volumen sistólico y resistencias vasculares sistémicas. Todos los valores mostrados en esta tesis no son obtenidos a por el análisis de dicha onda de pulso, sino que se obtienen por termodilución y se consideran “estáticos”, por lo que ninguna arritmia debería afectar a los parámetros obtenidos. Ninguno de los pacientes incluidos en este estudio tenía un aneurisma en aorta abdominal diagnosticado, hecho que habría contraindicado la inserción de un catéter femoral progresado hasta la aorta. También cabe citar los problemas en la inserción del catéter femoral en 13 pacientes, en los que, por tener arteriosclerosis importante, fue imposible introducirlo hasta su posición correcta.

## **6. *RESUMEN***

La cirugía cardíaca con circulación extracorpórea presenta una incidencia importante de daño pulmonar con una morbilidad y mortalidad posteriores importantes. Hace tiempo que se sabe que dicho daño pulmonar, conocido coloquialmente como "pulmón de CEC", es debido a un aumento en la permeabilidad de la microvasculatura pulmonar desde que se observó que en este tipo de pacientes existía edema pulmonar y un aumento en el gradiente alveolo arterial de oxígeno con presiones relativamente bajas de la aurícula izquierda. Parece claro que la fisiopatología y las características clínicas de esta lesión pulmonar asociada a la circulación extracorpórea es muy similar al Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto, de hecho es muy probable que haya un cierto grado de este síndrome en todas las cirugías con circulación extracorpórea, pudiéndose necesitar a veces ventilación mecánica durante un período prolongado, sin encontrarse hasta el momento causas claras.

Hoy en día es posible cuantificar el grado de edema pulmonar mediante una termodilución con suero frío infundido a través de una vía central y detectado posteriormente con un catéter introducido por la arteria femoral. Varios estudios han relacionado un valor elevado del agua extravascular pulmonar (AEVP) con un pronóstico peor, pero hasta el momento la mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con un Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), en los que se ha puesto en duda la fiabilidad de este valor. Dado que la medición del AEVP ha demostrado ser fiable en el edema pulmonar de tipo hidrostático y a su vez se cree que pueda tener valor pronóstico, el objetivo de esta tesis era identificar el grupo de pacientes sometidos a cirugía cardíaca que podrían tener un valor basal elevado y secundariamente un peor pronóstico. Dado que los monitores utilizados hasta la fecha en este tipo de cirugía no han demostrado ningún beneficio en cuanto a mejorar el pronóstico de estos pacientes e incluso se cuestiona su uso rutinario, sería interesante identificar qué pacientes son subsidiarios de identificar

tempranamente y mejorar su riesgo con este tipo de monitorización volumétrica.

Los resultados de este estudio muestran un valor de AEVP elevado en la mayoría de los pacientes, teniendo posteriormente más probabilidades de desarrollar distrés agudo, lesión pulmonar aguda o neumonía, aquellos con un nivel más elevado desde su ingreso en quirófano hasta las primeras 24 horas después de la cirugía. Además se obtiene un punto de corte para el diagnóstico de probabilidad de complicaciones respiratorias similar al publicado en otros estudios como nivel alto de la normalidad (7 ml/kg), siendo éste dato postulado en estudios recientes como un posible criterio nuevo para el diagnóstico de SDRA. Aunque sí se ha demostrado un aumento en la morbilidad respiratoria en los pacientes con un AEVP elevado, no se ha demostrado, sin embargo, aumento en la probabilidad de exitus, aunque sí un aumento claro en la estancia en la Unidad de Reanimación. A la hora de identificar el grupo de pacientes que podrían beneficiarse de la monitorización del agua pulmonar, encontramos que los pacientes con patología mitral tienen un AEVP más elevado que el resto, y que este hecho podría favorecer la aparición de complicaciones respiratorias posteriores.

De entre las medidas dirigidas a forzar balances negativos en estos pacientes, la que parece tener mayor efectividad es la ultrafiltración durante la circulación extracorpórea. Ésta no solamente posee un efecto “físico” a la hora de extraer agua del paciente, sino que podría además tener un efecto “inmunológico” y modular la respuesta inflamatoria, disminuyendo la probabilidad de aparición de complicaciones respiratorias además del nivel de agua extravascular pulmonar.



## ***7. CONCLUSIONES***

## **CONCLUSIONES**

1. Un agua extravascular pulmonar preoperatorio mayor de 10 ml/kg se asocia con mayor riesgo de complicaciones pulmonares en los pacientes con cardiopatía y sin lesiones respiratorias.
2. Un agua extravascular pasadas 24 horas de la cirugía mayor de 7 ml/kg podría indicar mayor riesgo de SDRA, LPA o neumonía durante su estancia posterior en la UCI.
3. La ultrafiltración durante la circulación extracorpórea disminuye el nivel de agua extravascular en los pacientes y las posibilidades de complicaciones respiratorias posteriores.
4. Los pacientes con patología mitral tienen un agua extravascular más elevado preoperatoriamente y parecen tener más posibilidades de padecer problemas de tipo respiratorio posteriores, por lo que estaría indicado monitorizar este valor desde el inicio de la intervención y así intentar iniciar un tratamiento lo más temprano posible.
5. El nivel elevado de agua extravascular pulmonar no tiene relación con los antecedentes personales respiratorios de los pacientes.
6. El balance de líquidos durante el quirófano y las primeras 24 horas de ingreso en la unidad de cuidados intensivos no influyen en la evolución del AEVP.

## ***8. ARTÍCULOS PUBLICADOS***

**8.1. COMUNICACIONES ORALES A CONGRESOS OBTENIDOS COMO RESULTADO DE LA REALIZACIÓN DE ESTA MEMORIA.**

1. *“Follow-up of extravascular lung water in cardiac surgery patients with cardiopulmonary bypass”*. Iglesias de la Vega M, Suárez L, Jusdado B, García de Lorenzo A, Hortal FJ, Barrio JM, Quintana B, Moreno I. 19th ESICM Annual Congress. Barcelona, Spain. September 2006.

## ***9. BIBLIOGRAFÍA***

## Reference List

- (1) Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. "Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis". *Lancet* 2006; 367(9517):1155-1163.
- (2) Sibbald WJ, Short AK, Warshawski FJ, Cunningham DG, Cheung H. "Thermal dye measurements of extravascular lung water in critically ill patients. Intravascular Starling forces and extravascular lung water in the adult respiratory distress syndrome". *Chest* 1985; 87(5):585-592.
- (3) West JB, Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R. "Stress failure in pulmonary capillaries". *J Appl Physiol* 1991; 70(4):1731-1742.
- (4) Colmenero-Ruiz M, Fernandez-Mondejar E, Fernandez-Sacristan MA, Rivera-Fernandez R, Vazquez-Mata G. "PEEP and low tidal volume ventilation reduce lung water in porcine pulmonary edema". *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(3):964-970.
- (5) Dreyfuss D, Saumon G. "Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation". *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(5):1194-1203.
- (6) Tsuno K, Prato P, Kolobow T. "Acute lung injury from mechanical ventilation at moderately high airway pressures". *J Appl Physiol* 1990; 69(3):956-961.
- (7) Tremblay LN, Slutsky AS. "Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside". *Intensive Care Med* 2006; 32(1):24-33.
- (8) Parker JC, Ivey CL. "Isoproterenol attenuates high vascular pressure-induced permeability increases in isolated rat lungs". *J Appl Physiol* 1997; 83(6):1962-1967.
- (9) Marini JJ, Ravenscraft SA. "Mean airway pressure: physiologic determinants and clinical importance--Part 2: Clinical implications". *Crit Care Med* 1992; 20(11):1604-1616.
- (10) Marini JJ, Hotchkiss J. "Do variations in cardiac output influence lung edema?". *Crit Care Med* 2001; 29(5):1079-1080.
- (11) Staub NC, Hyde RW, Crandall E. "NHLBI workshop summary. Workshop on techniques to evaluate lung alveolar-microvascular injury". *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(4 Pt 1):1071-1077.
- (12) Eisenberg PR, Hansbrough JR, Anderson D, Schuster DP. "A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit". *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(3):662-668.
- (13) McCaffree DR. "Water, water, everywhere...but how do we measure it?". *Crit Care Med* 2005; 33(6):1428-1429.

- 
- (14) Baudendistel L, Shields JB, Kaminski DL. "*Comparison of double indicator thermodilution measurements of extravascular lung water (EVLW) with radiographic estimation of lung water in trauma patients*". J Trauma 1982; 22(12):983-988.
  - (15) Sibbald WJ, Warshawski FJ, Short AK, Harris J, Lefcoe MS, Holliday RL. "*Clinical studies of measuring extravascular lung water by the thermal dye technique in critically ill patients*". Chest 1983; 83(5):725-731.
  - (16) Groeneveld AB, Verheij J. "*Is pulmonary edema associated with a high extravascular thermal volume?*". Crit Care Med 2004; 32(3):899-901.
  - (17) Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. "*Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients*". Chest 2002; 122(6):2080-2086.
  - (18) Matthay MA. "*Clinical measurement of pulmonary edema*". Chest 2002; 122(6):1877-1879.
  - (19) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. "*The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination*". Am J Respir Crit Care Med 1994; 149(3 Pt 1):818-824.
  - (20) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. "*Acute respiratory distress in adults*". Lancet 1967; 2(7511):319-323.
  - (21) Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M et al. "*Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome*". N Engl J Med 2006; 354(17):1775-1786.
  - (22) Ware LB, Matthay MA. "*The acute respiratory distress syndrome*". N Engl J Med 2000; 342(18):1334-1349.
  - (23) Steinberg KP, Hudson LD. "*Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. The clinical syndrome*". Clin Chest Med 2000; 21(3):401-17.
  - (24) Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, Hudson LD, Matthay MA. "*Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS*". Chest 1999; 116(5):1347-1353.
  - (25) Provan JL, Austen WG, Scannell JG. "*Respiratory complications after open-heart surgery*". J Thorac Cardiovasc Surg 1966; 51(5):626-638.
  - (26) Wall MH, Royster RL. "*Pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass: should we ventilate the lungs on pump?*". Crit Care Med 2000; 28(5):1658-1660.
  - (27) Rady MY, Ryan T, Starr NJ. "*Early onset of acute pulmonary dysfunction after cardiovascular surgery: risk factors and clinical outcome*". Crit Care Med 1997; 25(11):1831-1839.
  - (28) Messent M, Sullivan K, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. "*Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence and prediction*". Anaesthesia 1992; 47(3):267-268.

- 
- (29) Baudouin SV. "Surfactant medication for acute respiratory distress syndrome". *Thorax* 1997; 52 Suppl 3:S9-15.
- (30) Vincent JL. "Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you..". *Crit Care Med* 1997; 25(2):372-374.
- (31) Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N et al. "Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients". *Intensive Care Med* 1995; 21(4):302-309.
- (32) Muckart DJ, Bhagwanjee S. "American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients". *Crit Care Med* 1997; 25(11):1789-1795.
- (33) Morariu AM, Loeff BG, Aarts LP et al. "Dexamethasone: benefit and prejudice for patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting: a study on myocardial, pulmonary, renal, intestinal, and hepatic injury". *Chest* 2005; 128(4):2677-2687.
- (34) Day JR, Punjabi PP, Randi AM, Haskard DO, Landis RC, Taylor KM. "Clinical inhibition of the seven-transmembrane thrombin receptor (PAR1) by intravenous aprotinin during cardiothoracic surgery". *Circulation* 2004; 110(17):2597-2600.
- (35) Honore PM, Jacquet LM, Beale RJ et al. "Effects of normothermia versus hypothermia on extravascular lung water and serum cytokines during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial". *Crit Care Med* 2001; 29(10):1903-1909.
- (36) Friedman M, Wang SY, Sellke FW, Franklin A, Weintraub RM, Johnson RG. "Pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass with thromboxane synthesis inhibition". *Ann Thorac Surg* 1995; 59(3):598-603.
- (37) Gillinov AM, Redmond JM, Zehr KJ et al. "Inhibition of neutrophil adhesion during cardiopulmonary bypass". *Ann Thorac Surg* 1994; 57(1):126-133.
- (38) Rasmussen BS, Sollid J, Rees SE, Kjaergaard S, Murley D, Toft E. "Oxygenation within the first 120 h following coronary artery bypass grafting. Influence of systemic hypothermia (32 degrees C) or normothermia (36 degrees C) during the cardiopulmonary bypass: a randomized clinical trial". *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50(1):64-71.
- (39) Redmond JM, Gillinov AM, Stuart RS et al. "Heparin-coated bypass circuits reduce pulmonary injury". *Ann Thorac Surg* 1993; 56(3):474-478.
- (40) Gott JP, Cooper WA, Schmidt FE, Jr. et al. "Modifying risk for extracorporeal circulation: trial of four antiinflammatory strategies". *Ann Thorac Surg* 1998; 66(3):747-753.
- (41) Miyaji K, Hannan RL, Ojito J, Jacobs JP, White JA, Burke RP. "Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuit: clinical effects in pediatric cardiac surgery". *J Card Surg* 2000; 15(3):194-198.



- 
- (42) Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H et al. "Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water". Crit Care Med 2004; 32(7):1550-1554.
- (43) Pearce ML, YAMASHITA J, BEAZELL J. "Measurement pulmonary edema". Circ Res 1965; 16:482-488.
- (44) Mihm FG, Feeley TW, Jamieson SW. "Thermal dye double indicator dilution measurement of lung water in man: comparison with gravimetric measurements". Thorax 1987; 42(1):72-76.
- (45) Frostell C, Blomqvist H, Wickerts CJ, Hedenstierna G. "Lung fluid balance evaluated by the rate of change of extravascular lung water content". Acta Anaesthesiol Scand 1990; 34(5):362-369.
- (46) Rice DL, Miller WC. "Flow-dependence of extravascular thermal volume as an index of pulmonary edema". Intensive Care Med 1981; 7(6):269-275.
- (47) Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. "Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization". Am Rev Respir Dis 1992; 145(5):990-998.
- (48) Boussat S, Jacques T, Levy B et al. "Intravascular volume monitoring and extravascular lung water in septic patients with pulmonary edema". Intensive Care Med 2002; 28(6):712-718.
- (49) Lewis FR, Elings VB, Hill SL, Christensen JM. "The measurement of extravascular lung water by thermal-green dye indicator dilution". Ann N Y Acad Sci 1982; 384:394-410.
- (50) Neumann P. "Extravascular lung water and intrathoracic blood volume: double versus single indicator dilution technique". Intensive Care Med 1999; 25(2):216-219.
- (51) Sturm JA, Lewis FR, Elings VB. "[Bedside determination of extravascular lung water]". Chir Forum Exp Klin Forsch 1979;73-77.
- (52) Lewis FR, Elings VB, Hill SL, Christensen JM. "The measurement of extravascular lung water by thermal-green dye indicator dilution". Ann N Y Acad Sci 1982; 384:394-410.
- (53) Hoeft A. "Transpulmonary Indicator Dilution: An Alternative Approach for Hemodynamic Monitoring". Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. New York: Springer-Verlag Berlin, 1995: 593-605.
- (54) Pfeiffer UJ, Backus G, Blümel G et al. "A Fiberoptics-Based System for Integrated Monitoring of Cardiac Output, Intrathoracic Blood Volume, Extravascular Lung Water, O<sub>2</sub> Saturation and a-v Differences". In: Lewis FR, Pfeiffer UJ, editors. Practical Applications of Fiberoptics in Critical Care. New York: Springer-Verlag Berlin, 1990: 114-125.
- (55) Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ et al. "Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution". Intensive Care Med 2000; 26(2):180-187.
- (56) Elings VB, Lewis FR. "A single indicator technique to estimate extravascular lung water". J Surg Res 1982; 33(5):375-385.

- 
- (57) Baudendistel LJ, Kaminski DL, Dahms TE. "Evaluation of extravascular lung water by single thermal indicator". Crit Care Med 1986; 14(1):52-56.
- (58) Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ et al. "Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution". Intensive Care Med 2000; 26(2):180-187.
- (59) Herndon DN, Barrow RE, Traber DL, Rutan TC, Rutan RL, Abston S. "Extravascular lung water changes following smoke inhalation and massive burn injury". Surgery 1987; 102(2):341-349.
- (60) Halperin BD, Feeley TW, Mihm FG, Chiles C, Guthaner DF, Blank NE. "Evaluation of the portable chest roentgenogram for quantitating extravascular lung water in critically ill adults". Chest 1985; 88(5):649-652.
- (61) Laggner A, Kleinberger G, Haller J, Lenz K, Sommer G, Druml W. "Bedside estimation of extravascular lung water in critically ill patients: comparison of the chest radiograph and the thermal dye technique". Intensive Care Med 1984; 10(6):309-313.
- (62) Sivak ED, Richmond BJ, O'Donovan PB, Borkowski GP. "Value of extravascular lung water measurement vs portable chest x-ray in the management of pulmonary edema". Crit Care Med 1983; 11(7):498-501.
- (63) Sturm J.A. "Development and Significance of Lung Water Measurement in Clinical and Experimental Practice". In: Lewis FR, Pfeiffer UJ, editors. Practical Applications of Fiberoptics in Critical Care Monitoring. New York: Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 1990: 129-139.
- (64) Gödje O, Peyerl M, Seebauer T, Lamm P, Mair H, Reichart B. "Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients". Eur J Cardiothorac Surg 1998; 13(5):533-540.
- (65) Hedenstierna G. "What value does the recording of intrathoracic blood volume have in clinical practice?". Intensive Care Med 1992; 18(3):137-138.
- (66) Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ. "Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation". Intensive Care Med 1992; 18(3):142-147.
- (67) Lichtwarck-Aschoff M, Beale R, Pfeiffer UJ. "Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload". J Crit Care 1996; 11(4):180-188.
- (68) Pfeiffer UJ, Perker M, Zeravik J, Zimmermann G. "Sensitivity of central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volume as indicators for acute and chronic hypovolemia". In: Lewis FR, Pfeiffer UJ, editors. Practical Applications of Fiberoptics in Critical Care. New York: Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 1990: 25-31.
- (69) Preisman S, Pfeiffer U, Lieberman N, Perel A. "New monitors of intravascular volume: a comparison of arterial pressure waveform analysis and the intrathoracic blood volume". Intensive Care Med 1997; 23:651-657.

- 
- (70) Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A. "Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock". J Crit Care 1999; 14(2):78-83.
- (71) Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. "Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization". Am Rev Respir Dis 1992; 145(5):990-998.
- (72) Kirov MY, Kuzkov VV, Kuklin VN, Waerhaug K, Bjertnaes LJ. "Extravascular lung water assessed by transpulmonary single thermodilution and postmortem gravimetry in sheep". Crit Care 2004; 8(6):R451-R458.
- (73) Michard F, Perel A. "Management of circulatory and respiratory failure using less invasive hemodynamic monitoring". Yearbook of intensive care and emergency medicine. Berlin, Germany: Springer, 2003: 508-520.
- (74) Jansen JR, Schreuder JJ, Settels JJ, Kloek JJ, Versprille A. "An adequate strategy for the thermodilution technique in patients during mechanical ventilation". Intensive Care Med 1990; 16(7):422-425.
- (75) Jansen JR, Schreuder JJ, Settels JJ et al. "Single injection thermodilution. A flow-corrected method". Anesthesiology 1996; 85(3):481-490.
- (76) Jansen JR, Schreuder JJ, Punt KD, van den Berg PC, Alfieri O. "Mean cardiac output by thermodilution with a single controlled injection". Crit Care Med 2001; 29(10):1868-1873.
- (77) Böck J.C., Barker B.C., Mackersie R.C., Tranbaugh R.F., Lewis FR. "Cardiac Output Measurement Using Femoral Artery Thermodilution in Patients". J.Crit Care 4[2], 106-111. 1989.  
Ref Type: Journal (Full)
- (78) McLuckie A, Murdoch IA, Marsh MJ, Anderson D. "A comparison of pulmonary and femoral artery thermodilution cardiac indices in paediatric intensive care patients". Acta Paediatr 1996; 85(3):336-338.
- (79) Perel A, Berkenstadt H, Katzenelson R, Segal E. "Cardiac Output Measurement Using An Axillary Arterial Thermodilution Technique". Intensive Care Med. 24[Suppl. 1], S50. 1998.  
Ref Type: Journal (Full)
- (80) Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. "Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients". Intensive Care Med 1999; 25(8):843-846.
- (81) von Spiegel T, Wietasch G, Bursch J, Hoeft A. "Cardiac output determination with transpulmonary thermodilution. An alternative to pulmonary catheterization?". Anaesthesist 1996; 45(11):1045-1050.
- (82) NEWMAN EV, MERRELL M, GENECIN A, MONGE C, MILNOR WR, McKEEVER WP. "The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping

*the time-concentration curves*

I". Circulation 1951; 4(5):735-746.

- (83) Buhre W, Bendyk K, Weyland A et al. "Assessment of intrathoracic blood volume. Thermo-dye dilution technique vs single-thermodilution technique". Anaesthesist 1998; 47(1):51-53.
- (84) Pfeiffer UJ, Lichtwarck-Aschoff M, Beale R. "Single thermodilution monitoring of global end-diastolic volume, intrathoracic blood volume and extravascular lung water". Clinical Intensive Care 5 (Suppl)[28]. 1994.  
Ref Type: Journal (Full)
- (85) Sakka SG, Meier-Hellmann A, Reinhart K. "Assessment of intrathoracic blood volume and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution". Crit Care Med. 27[(1) (Suppl)], A110. 1999.  
Ref Type: Journal (Full)
- (86) Michard F, Schachtrupp A, Toens C. "Factors influencing the estimation of extravascular lung water by transpulmonary thermodilution in critically ill patients". Crit Care Med 2005; 33(6):1243-1247.
- (87) Roch A, Michelet P, Lambert D et al. "Accuracy of the double indicator method for measurement of extravascular lung water depends on the type of acute lung injury I". Crit Care Med 2004; 32(3):811-817.
- (88) Schreiber T, Huter L, Schwarzkopf K et al. "Lung perfusion affects preload assessment and lung water calculation with the transpulmonary double indicator method". Intensive Care Med 2001; 27(11):1814-1818.
- (89) Rossi P, Wanecek M, Rudehill A, Konrad D, Weitzberg E, Oldner A. "Comparison of a single indicator and gravimetric technique for estimation of extravascular lung water in endotoxemic pigs". Crit Care Med 2006; 34(5):1437-1443.
- (90) Wickerts CJ, Jakobsson J, Frostell C, Hedenstierna G. "Measurement of extravascular lung water by thermal-dye dilution technique: mechanisms of cardiac output dependence". Intensive Care Med 1990; 16(2):115-120.
- (91) Boldt J, Kling D, von BB, Scheld HH, Hempelmann G. "Influence of cardiac output on thermal-dye extravascular lung water (EVLW) in cardiac patients". Intensive Care Med 1987; 13(5):310-314.
- (92) Gray BA, Beckett RC, Allison RC et al. "Effect of edema and hemodynamic changes on extravascular thermal volume of the lung 9". J Appl Physiol 1984; 56(4):878-890.
- (93) Allison RC, Carlile PV, Jr., Gray BA. "Thermodilution measurement of lung water". Clin Chest Med 1985; 6(3):439-457.
- (94) Carlile PV, Lowery DD, Gray BA. "Effect of PEEP and type of injury on thermal-dye estimation of pulmonary edema". J Appl Physiol 1986; 60(1):22-31.

- 
- (95) Carlile PV, Hagan SF, Gray BA. "*Perfusion distribution and lung thermal volume in canine hydrochloric acid aspiration*". J Appl Physiol 1988; 65(2):750-759.
- (96) Roch A, Michelet P, Lambert D et al. "*Accuracy of the double indicator method for measurement of extravascular lung water depends on the type of acute lung injury I*". Crit Care Med 2004; 32(3):811-817.
- (97) Pearce ML, YAMASHITA J, BEAZELL J. "*MEASUREMENT OF PULMONARY EDEMA 2*". Circ Res 1965; 16:482-488.
- (98) Carlile PV, Gray BA. "*Type of lung injury influences the thermal-dye estimation of extravascular lung water 8*". J Appl Physiol 1984; 57(3):680-685.
- (99) Fernandez-Mondejar E, Castano-Perez J, Rivera-Fernandez R et al. "*Quantification of lung water by transpulmonary thermodilution in normal and edematous lung I*". J Crit Care 2003; 18(4):253-258.
- (100) Kuntscher MV, Czermak C, Blome-Eberwein S, Dacho A, Germann G. "*Transcardiopulmonary thermal dye versus single thermodilution methods for assessment of intrathoracic blood volume and extravascular lung water in major burn resuscitation*". J Burn Care Rehabil 2003; 24(3):142-147.
- (101) Roch A, Michelet P, Lambert D et al. "*Accuracy of the double indicator method for measurement of extravascular lung water depends on the type of acute lung injury I*". Crit Care Med 2004; 32(3):811-817.
- (102) Boldt J, Kling D, von BB, Scheld HH, Hempelmann G. "*Influence of cardiac output on thermal-dye extravascular lung water (EVLW) in cardiac patients*". Intensive Care Med 1987; 13(5):310-314.
- (103) Bongard FS, Matthay M, Mackersie RC, Lewis FR. "*Morphologic and physiologic correlates of increased extravascular lung water*". Surgery 1984; 96(2):395-403.
- (104) Messent M, Sullivan K, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. "*Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence and prediction 19*". Anaesthesia 1992; 47(3):267-268.
- (105) Provan JL, Austen WG, Scannell JG. "*Respiratory complications after open-heart surgery 26*". J Thorac Cardiovasc Surg 1966; 51(5):626-638.
- (106) Rady MY, Ryan T, Starr NJ. "*Early onset of acute pulmonary dysfunction after cardiovascular surgery: risk factors and clinical outcome 7*". Crit Care Med 1997; 25(11):1831-1839.
- (107) Wall MH, Royster RL. "*Pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass: should we ventilate the lungs on pump? 15*". Crit Care Med 2000; 28(5):1658-1660.

- 
- (108) Matthay MA. "Clinical measurement of pulmonary edema". Chest 2002; 122(6):1877-1879.
- (109) Chittock DR, Dhingra VK, Ronco JJ et al. "Severity of illness and risk of death associated with pulmonary artery catheter use". Crit Care Med 2004; 32(4):911-915.
- (110) Sandham JD, Hull RD, Brant RF et al. "A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients". N Engl J Med 2003; 348(1):5-14.
- (111) Sandham JD. "Pulmonary artery catheter use--refining the question". Crit Care Med 2004; 32(4):1070-1071.
- (112) Yu DT, Platt R, Lanken PN et al. "Relationship of pulmonary artery catheter use to mortality and resource utilization in patients with severe sepsis". Crit Care Med 2003; 31(12):2734-2741.
- (113) Shure D. "Pulmonary-artery catheters--peace at last?". N Engl J Med 2006; 354(21):2273-2274.
- (114) Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT et al. "Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury". N Engl J Med 2006; 354(21):2213-2224.
- (115) Asimakopoulos G, Smith PL, Ratnatunga CP, Taylor KM. "Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass". Ann Thorac Surg 1999; 68(3):1107-1115.
- (116) Milot J, Perron J, Lacasse Y, Letourneau L, Cartier PC, Maltais F. "Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery". Chest 2001; 119(3):884-888.
- (117) Weiss YG, Merin G, Koganov E et al. "Postcardiopulmonary bypass hypoxemia: a prospective study on incidence, risk factors, and clinical significance". J Cardiothorac Vasc Anesth 2000; 14(5):506-513.
- (118) Bongard FS, Matthay M, Mackersie RC, Lewis FR. "Morphologic and physiologic correlates of increased extravascular lung water I". Surgery 1984; 96(2):395-403.
- (119) Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H et al. "Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water". Crit Care Med 2004; 32(7):1550-1554.
- (120) Mihm FG, Feeley TW, Jamieson SW. "Thermal dye double indicator dilution measurement of lung water in man: comparison with gravimetric measurements". Thorax 1987; 42(1):72-76.
- (121) Bindels AJ, van der Hoeven JG, Meinders AE. "Pulmonary artery wedge pressure and extravascular lung water in patients with acute cardiogenic pulmonary edema requiring mechanical ventilation". Am J Cardiol 1999; 84(10):1158-1163.
- (122) Matejovic M, Krouzecky A, Rokyta R, Jr., Novak I. "Fluid challenge in patients at risk for fluid loading-induced pulmonary edema". Acta Anaesthesiol Scand 2004; 48(1):69-73.

- 
- (123) Spahn DR, Chassot PG. "CON: Fluid restriction for cardiac patients during major noncardiac surgery should be replaced by goal-directed intravascular fluid administration I". *Anesth Analg* 2006; 102(2):344-346.
- (124) Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H et al. "Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water". *Crit Care Med* 2004; 32(7):1550-1554.
- (125) Michard F, Perel A. "Management of circulatory and respiratory failure using less invasive hemodynamic monitoring". *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin, Germany: Springer, 2003: 508-520.
- (126) Neumann P. "Extravascular lung water and intrathoracic blood volume: double versus single indicator dilution technique". *Intensive Care Med* 1999; 25(2):216-219.
- (127) Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ et al. "Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution". *Intensive Care Med* 2000; 26(2):180-187.
- (128) Kirov MY, Kuzkov VV, Kuklin VN, Waerhaug K, Bjertnaes LJ. "Extravascular lung water assessed by transpulmonary single thermodilution and postmortem gravimetry in sheep I". *Crit Care* 2004; 8(6):R451-R458.
- (129) Carlile PV, Gray BA. "Type of lung injury influences the thermal-dye estimation of extravascular lung water 8". *J Appl Physiol* 1984; 57(3):680-685.
- (130) Roch A, Michelet P, Lambert D et al. "Accuracy of the double indicator method for measurement of extravascular lung water depends on the type of acute lung injury I". *Crit Care Med* 2004; 32(3):811-817.
- (131) Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. "Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients". *Chest* 2002; 122(6):2080-2086.
- (132) Bindels AJ, van der Hoeven JG, Meinders AE. "Pulmonary artery wedge pressure and extravascular lung water in patients with acute cardiogenic pulmonary edema requiring mechanical ventilation". *Am J Cardiol* 1999; 84(10):1158-1163.
- (133) Holm C, Tegeler J, Mayr M, Pfeiffer U, Henckel von DG, Muhlbauer W. "Effect of crystalloid resuscitation and inhalation injury on extravascular lung water: clinical implications 5". *Chest* 2002; 121(6):1956-1962.
- (134) Kuntscher MV, Blome-Eberwein S, Pelzer M, Erdmann D, Germann G. "Transcardiopulmonary vs pulmonary arterial thermodilution methods for hemodynamic monitoring of burned patients". *J Burn Care Rehabil* 2002; 23(1):21-26.
- (135) Kuntscher MV, Czermak C, Blome-Eberwein S, Dacho A, Germann G. "Transcardiopulmonary thermal dye versus single thermodilution methods for assessment of intrathoracic blood volume and extravascular lung water in major burn resuscitation". *J Burn Care Rehabil* 2003; 24(3):142-147.

- 
- (136) Holm C, Tegeler J, Mayr M, Pfeiffer U, Henckel von DG, Muhlbauer W. "*Effect of crystalloid resuscitation and inhalation injury on extravascular lung water: clinical implications*". Chest 2002; 121(6):1956-1962.
- (137) Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. "*Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients*". Chest 2002; 122(6):2080-2086.
- (138) Jambrik Z, Monti S, Coppola V et al. "*Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water*". Am J Cardiol 2004; 93(10):1265-1270.
- (139) Michard F, Zarka V, Alaya S. "*Better characterization of acute lung injury/ARDS using lung water*". Chest 2004; 125(3):1166.
- (140) Sakka SG, Klein M. "*Better characterization of acute lung injury/ARDS using lung water*". Chest 2004; 125(3):1167.
- (141) Matthay MA, Abraham E. "*Beta-adrenergic agonist therapy as a potential treatment for acute lung injury*". Am J Respir Crit Care Med 2006; 173(3):254-255.
- (142) Wiener-Kronish JP, Matthay MA. "*Beta-2-agonist treatment as a potential therapy for acute inhalational lung injury*". Crit Care Med 2006; 34(6):1841-1842.
- (143) Doménech J.S. "*Fundamentos de diseño y estadística. UD6: Estimación de parámetros. Intervalos de confianza y tamaño de las muestras*". 2006 ed. Barcelona: Signo, 2006.
- (144) Armitage P, Berry G. "*Comparación de varios grupos*". Estadística para la investigación biomédica. Barcelona: Doyma, 1992: 217-249.
- (145) Armitage P, Berry G. "*Métodos no paramétricos*". Estadística para la investigación biomédica. Barcelona: Doyma, 1992: 477-492.
- (146) Álvarez R. "*Estadística no paramétrica*". Estadística multivariante y no paramétrica con SPSS. Díaz de Santos, 1995: 305-382.
- (147) Silva L. "*Excursión a la regresión logística en ciencias de la Salud*". Díaz de Santos, 1995.
- (148) Gödje O, Peyerl M, Seebauer T, Dewald O, Reichart B. "*Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water and liver function*". Chest 113, 1070-1077. 1998.  
Ref Type: Journal (Full)
- (149) Hachenberg T, Tenling A, Rothen HU, Nystrom SO, Tyden H, Hedenstierna G. "*Thoracic intravascular and extravascular fluid volumes in cardiac surgical patients*". Anesthesiology 1993; 79(5):976-984.
- (150) Martin GS, Eaton S, Mealer M, Moss M. "*Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study*". Crit Care 2005; 9(2):R74-R82.



- 
- (151) Kuzkov VV, Kirov MY, Sovershaev MA et al. "Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury". *Crit Care Med* 2006; 34(6):1647-1653.
- (152) Christenson JT, Aeberhard JM, Badel P et al. "Adult respiratory distress syndrome after cardiac surgery". *Cardiovasc Surg* 1996; 4(1):15-21.
- (153) Fowler AA, Hamman RF, Good JT et al. "Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions". *Ann Intern Med* 1983; 98(5 Pt 1):593-597.
- (154) Messent M, Sullivan K, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. "Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence and prediction". *Anaesthesia* 1992; 47(3):267-268.
- (155) Rubenfeld GD. "Epidemiology of acute lung injury". *Crit Care Med* 2003; 31(4 Suppl):S276-S284.
- (156) Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. "Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies". *Chest* 1997; 112(3):676-692.
- (157) Zwischenberger JB, Brunston RL, Jr., Swann JR, Conti VR. "Comparison of two topical collagen-based hemostatic sponges during cardiothoracic procedures". *J Invest Surg* 1999; 12(2):101-106.
- (158) Groeneveld AB, Polderman KH. "Acute lung injury, overhydration or both?". *Crit Care* 2005; 9(2):136-137.
- (159) Carlile PV, Gray BA. "Type of lung injury influences the thermal-dye estimation of extravascular lung water". *J Appl Physiol* 1984; 57(3):680-685.
- (160) Bland JM, Altman DG. "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement". *Lancet* 1986; 1(8476):307-310.
- (161) Fernandez-Mondejar E, Castano-Perez J, Rivera-Fernandez R et al. "Quantification of lung water by transpulmonary thermodilution in normal and edematous lung". *J Crit Care* 2003; 18(4):253-258.
- (162) Schreiber T, Huter L, Schwarzkopf K et al. "Lung perfusion affects preload assessment and lung water calculation with the transpulmonary double indicator method". *Intensive Care Med* 2001; 27(11):1814-1818.
- (163) Eisenberg PR, Jaffe AS, Schuster DP. "Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients". *Crit Care Med* 1984; 12(7):549-553.
- (164) Ferguson ND, Meade MO, Hallett DC, Stewart TE. "High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome". *Intensive Care Med* 2002; 28(8):1073-1077.

- 
- (165) Steingrub JS, Celoria G, Vickers-Lahti M, Teres D, Bria W. "Therapeutic impact of pulmonary artery catheterization in a medical/surgical ICU". *Chest* 1991; 99(6):1451-1455.
- (166) Holm C, Tegeler J, Mayr M, Pfeiffer U, Henckel von DG, Muhlbauer W. "Effect of crystalloid resuscitation and inhalation injury on extravascular lung water: clinical implications 5". *Chest* 2002; 121(6):1956-1962.
- (167) Michard F, Zarka V, Alaya S. "Better characterization of acute lung injury/ARDS using lung water". *Chest* 2004; 125(3):1166.
- (168) Verheij J, van LA, Raijmakers PG et al. "Pulmonary abnormalities after cardiac surgery are better explained by atelectasis than by increased permeability oedema". *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49(9):1302-1310.
- (169) Westaby S. "Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit". *Intensive Care Med* 1987; 13(2):89-95.
- (170) Weissman C. "Pulmonary complications after cardiac surgery". *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 8(3):185-211.
- (171) Yende S, Wunderink R. "Causes of prolonged mechanical ventilation after coronary artery bypass surgery". *Chest* 2002; 122(1):245-252.
- (172) Edmunds LH, Jr. "Inflammatory response to cardiopulmonary bypass". *Ann Thorac Surg* 1998; 66(5 Suppl):S12-S16.
- (173) Gu YJ, Mariani MA, Boonstra PW, Grandjean JG, VAN OW. "Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass: the role of tissue injury by surgical incision". *Chest* 1999; 116(4):892-898.
- (174) Conti VR. "Pulmonary injury after cardiopulmonary bypass". *Chest* 2001; 119(1):2-4.
- (175) Raijmakers PG, Groeneveld AB, Schneider AJ et al. "Transvascular transport of <sup>67</sup>Ga in the lungs after cardiopulmonary bypass surgery". *Chest* 1993; 104(6):1825-1832.
- (176) Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Jindal SK. "Etiology and outcomes of pulmonary and extrapulmonary acute lung injury/ARDS in a respiratory ICU in North India". *Chest* 2006; 130(3):724-729.
- (177) Rady MY, Ryan T, Starr NJ. "Early onset of acute pulmonary dysfunction after cardiovascular surgery: risk factors and clinical outcome". *Crit Care Med* 1997; 25(11):1831-1839.
- (178) Combes A, Berneau JB, Luyt CE, Trouillet JL. "Estimation of left ventricular systolic function by single transpulmonary thermodilution". *Intensive Care Med* 2004; 30(7):1377-1383.
- (179) Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL. "Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock". *Chest* 2003; 124(5):1900-1908.

- 
- (180) Bux J. "Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion". *Vox Sang* 2005; 89(1):1-10.
- (181) Loer SA, Kalweit G, Tarnow J. "Effects of ventilation and nonventilation on pulmonary venous blood gases and markers of lung hypoxia in humans undergoing total cardiopulmonary bypass". *Crit Care Med* 2000; 28(5):1336-1340.
- (182) Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tyden H, Hedenstierna G. "Effect of CPAP during cardiopulmonary bypass on postoperative lung function. An experimental study". *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42(10):1133-1138.
- (183) Svennevig JL, Lindberg H, Geiran O et al. "Should the lungs be ventilated during cardiopulmonary bypass? Clinical, hemodynamic, and metabolic changes in patients undergoing elective coronary artery surgery". *Ann Thorac Surg* 1984; 37(4):295-300.
- (184) Matuschak GM. "Pulmonary dysfunction after surgery involving cardiopulmonary bypass: do we understand the mechanisms?". *Crit Care Med* 1997; 25(11):1778-1780.
- (185) Cardigan RA, Hamilton-Davies C, McDonald S et al. "Haemostatic changes in the pulmonary blood during cardiopulmonary bypass". *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7(5):567-577.
- (186) Deheinzelin D, Jatene FB, Saldiva PH, Brentani RR. "Upregulation of collagen messenger RNA expression occurs immediately after lung damage". *Chest* 1997; 112(5):1184-1188.
- (187) Dreyer WJ, Burns AR, Phillips SC, Lindsey ML, Jackson P, Kukiela GL. "Intercellular adhesion molecule-1 regulation in the canine lung after cardiopulmonary bypass". *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115(3):689-698.
- (188) Kirshbom PM, Page SO, Jacobs MT et al. "Cardiopulmonary bypass and circulatory arrest increase endothelin-1 production and receptor expression in the lung". *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113(4):777-783.
- (189) Clark SC. "Lung injury after cardiopulmonary bypass". *Perfusion* 2006; 21(4):225-228.
- (190) Karaikos TE, Palatianos GM, Triantafyllou CD et al. "Clinical effectiveness of leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass in patients with chronic obstructive pulmonary disease". *Ann Thorac Surg* 2004; 78(4):1339-1344.
- (191) Rahman A, Ustunda B, Burma O, Ozercan IH, Cekirdekci A, Bayar MK. "Does aprotinin reduce lung reperfusion damage after cardiopulmonary bypass?". *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18(5):583-588.
- (192) Butler J, Baigrie RJ, Parker D et al. "Systemic inflammatory responses to cardiopulmonary bypass: a pilot study of the effects of pentoxifylline". *Respir Med* 1993; 87(4):285-288.
- (193) Ege T, Arar C, Canbaz S et al. "The importance of aprotinin and pentoxifylline in preventing leukocyte sequestration and lung injury caused by protamine at the end of cardiopulmonary bypass surgery". *Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52(1):10-15.

- 
- (194) Giomarelli P, Scolletta S, Borrelli E, Biagioli B. "Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10". *Ann Thorac Surg* 2003; 76(1):117-123.
- (195) Gerrah R, Elami A, Stamler A, Smirnov A, Stoeger Z. "Preoperative aspirin administration improves oxygenation in patients undergoing coronary artery bypass grafting". *Chest* 2005; 127(5):1622-1626.
- (196) Matata BM, Galinanes M. "Cardiopulmonary bypass exacerbates oxidative stress but does not increase proinflammatory cytokine release in patients with diabetes compared with patients without diabetes: regulatory effects of exogenous nitric oxide". *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120(1):1-11.
- (197) Cox CM, Ascione R, Cohen AM, Davies IM, Ryder IG, Angelini GD. "Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary gas exchange: a prospective randomized study". *Ann Thorac Surg* 2000; 69(1):140-145.
- (198) Taggart DP. "Respiratory dysfunction after cardiac surgery: effects of avoiding cardiopulmonary bypass and the use of bilateral internal mammary arteries". *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18(1):31-37.
- (199) Tornos P. "[Valvular heart disease in women]". *Rev Esp Cardiol* 2006; 59(8):832-836.
- (200) Colmenero M, Perez Villares JM, Fernandez Sacristan MA, Garcia DM, Fernandez ME. "Effect of pulmonary artery pressure on extravascular lung water in an experimental model of acute lung injury". *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49(10):1449-1455.
- (201) Anglade D, Corboz M, Menaouar A et al. "Blood flow vs. venous pressure effects on filtration coefficient in oleic acid-injured lung". *J Appl Physiol* 1998; 84(3):1011-1023.
- (202) Wagner WW, Jr., Latham LP, Capen RL. "Capillary recruitment during airway hypoxia: role of pulmonary artery pressure". *J Appl Physiol* 1979; 47(2):383-387.
- (203) Broccard AF, Hotchkiss JR, Kuwayama N et al. "Consequences of vascular flow on lung injury induced by mechanical ventilation". *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(6 Pt 1):1935-1942.
- (204) Ehrhart IC, McCloud LL, Orfanos SE, Catravas JD, Hofman WF. "Effect of high blood flow on pulmonary vascular permeability to protein". *J Appl Physiol* 1994; 76(6):2342-2347.
- (205) Hasinoff I, Ducas J, Schick U, Prewitt RM. "Pulmonary vascular pressure-flow characteristics in canine pulmonary embolism". *J Appl Physiol* 1990; 68(2):462-467.
- (206) Cope DK, Parker JC, Taylor MD, Houston M, Taylor AE. "Pulmonary capillary pressures during hypoxia and hypoxemia: experimental and clinical studies". *Crit Care Med* 1989; 17(9):853-857.
- (207) Hultgren HN. "High altitude pulmonary edema: hemodynamic aspects". *Int J Sports Med* 1997; 18(1):20-25.

- 
- (208) Ishikawa S, Tsukada H, Bhattacharya J. "Soluble complex of complement increases hydraulic conductivity in single microvessels of rat lung". *J Clin Invest* 1993; 91(1):103-109.
- (209) Maggiorini M, Melot C, Pierre S et al. "High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure". *Circulation* 2001; 103(16):2078-2083.
- (210) Lamm WJ, Luchtel D, Albert RK. "Sites of leakage in three models of acute lung injury". *J Appl Physiol* 1988; 64(3):1079-1083.
- (211) Fu Z, Costello ML, Tsukimoto K et al. "High lung volume increases stress failure in pulmonary capillaries". *J Appl Physiol* 1992; 73(1):123-133.
- (212) Mairbaur H, Mayer K, Kim KJ, Borok Z, Bartsch P, Crandall ED. "Hypoxia decreases active Na transport across primary rat alveolar epithelial cell monolayers". *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282(4):L659-L665.
- (213) Buhre W, Hoeft A, Schorn B, Weyland A, Scholz M, Sonntag H. "Acute affect of mitral calve replacement on extravascular lung water in patients receiving colloid or crystalloid priming of cardiopulmonary bypass". *Br J Anaesth* 1997; 79(3):311-316.
- (214) Kitashiro S, Sugiura T, Tamura T et al. "Factors associated with increased extravascular lung water in cardiac tamponade and myocardial ischemia". *Crit Care Med* 1999; 27(10):2229-2233.
- (215) Kongstad L, Moller AD, Grande PO. "Reflection coefficient for albumin and capillary fluid permeability in cat calf muscle after traumatic injury". *Acta Physiol Scand* 1999; 165(4):369-377.
- (216) Sturm JA, Wisner DH, Oestern HJ, Kant CJ, Tscherne H, Creutzig H. "Increased lung capillary permeability after trauma: a prospective clinical study". *J Trauma* 1986; 26(5):409-418.
- (217) Lu YT, Hellewell PG, Evans TW. "Ischemia-reperfusion lung injury: contribution of ischemia, neutrophils, and hydrostatic pressure". *Am J Physiol* 1997; 273(1 Pt 1):L46-L54.
- (218) Wall MH, Royster RL. "Pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass: should we ventilate the lungs on pump?". *Crit Care Med* 2000; 28(5):1658-1660.
- (219) Ehrhart IC, McCloud LL, Orfanos SE, Catravas JD, Hofman WF. "Effect of high blood flow on pulmonary vascular permeability to protein". *J Appl Physiol* 1994; 76(6):2342-2347.
- (220) Allen SJ, Drake RE, Katz J, Gabel JC, Laine GA. "Lowered pulmonary arterial pressure prevents edema after endotoxin in sheep 6". *J Appl Physiol* 1987; 63(3):1008-1011.
- (221) Hotchkiss JR, Jr., Blanch L, Murias G et al. "Effects of decreased respiratory frequency on ventilator-induced lung injury". *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(2 Pt 1):463-468.
- (222) Huang H, Yao T, Wang W et al. "Continuous ultrafiltration attenuates the pulmonary injury that follows open heart surgery with cardiopulmonary bypass". *Ann Thorac Surg* 2003; 76(1):136-140.

- (223) Goudeau JJ, Clermont G, Guillery O et al. "*In high-risk patients, combination of antiinflammatory procedures during cardiopulmonary bypass can reduce incidences of inflammation and oxidative stress*". J Cardiovasc Pharmacol 2007; 49(1):39-45.
  
- (224) Oliver WC, Jr., Nuttall GA, Orszulak TA et al. "*Hemofiltration but not steroids results in earlier tracheal extubation following cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized double-blind trial*". Anesthesiology 2004; 101(2):327-339.
  
- (225) Kuntscher MV, Czermak C, Blome-Eberwein S, Dacho A, Germann G. "*Transcardiopulmonary thermal dye versus single thermodilution methods for assessment of intrathoracic blood volume and extravascular lung water in major burn resuscitation*". J Burn Care Rehabil 2003; 24(3):142-147.